

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

(21) **PI 0713350-2 A2**

(22) Data de Depósito: 26/06/2007
(43) Data da Publicação: 13/03/2012
(RPI 2149)



(51) *Int.Cl.:*
C07C 235/60
C07C 237/42
C07C 255/57
C07D 213/81

(54) **Título:** INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 26/06/2006 US 60/816,522

(73) **Titular(es):** The Procter & Gamble Company

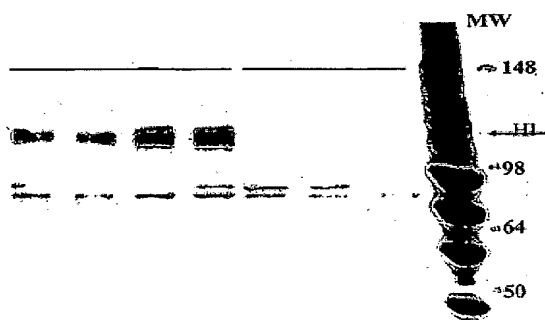
(72) **Inventor(es):** Richard Masaru Kawamoto

(74) **Procurador(es):** Matos & Associados - Advogados

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2007014832 de 26/06/2007

(87) **Publicação Internacional:** WO 2008/002576de 03/01/2008

(57) **Resumo:** INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO. A presente divulgação se refere a inibidores de prolil hidroxilase de HIF-1 α , composições que compreendam os inibidores de prolil hidroxilase de HIF-1 α descritos aqui, e a métodos para controlar, entre outras, a Doença Vascular Periférica (DVP), Doença Arterial Coronária (DAC), insuficiência cardíaca, isquemia, e anemia.



Análise imunoblot de extratos nucleares demonstrando a estabilização de HIF-1 α em fígado de camundongo por ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridina-carbonyl]amino-acético}

RELATÓRIO DESCRITIVO

Pedido de Patente de Invenção para “INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO”

Campo da invenção

5 A presente invenção se refere, em alguns aspectos, a compostos inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase e seus sais farmacologicamente aceitáveis, a composições que compreendam os compostos inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase, e a métodos para tratar ou controlar, entre outras, a Doença Vascular Periférica (DVP), a Doença
10 da Artéria Coronária (DAC), insuficiência cardíaca, isquemia e anemia.

Fundamentos da invenção

O HIF-1 α sob condições saudáveis normais em que as células tenham um suprimento suficiente de oxigênio é prontamente convertido em uma forma degradada por uma dentre as várias enzimas prolil hidroxilase, entre outras, a EGLIN. Quando esse aumento no HIF-1 α ocorre, esta
15 proteína se combina com um outro fator, o HIF-1 β , e, juntamente, formam um complexo ativo de fator de transcrição. Esse fator de transcrição então ativa diversos caminhos biológicos que estão presentes como uma reação e um meio para aliviar o estado de hipoxia do corpo. Essas reações incluem,
20 entre outras, as reações angiogênicas, eritropoiéticas (EPO), de reações na glicose e alteração de matrizes.

Em pacientes nos quais haja a necessidade de estimular uma ou mais dessas reações, por exemplo, em pacientes que precisem de um aumento de oxigênio em tecidos devido à doença vascular periférica
25 (DVP), a inibição da enzima EGLIN irá estimular a reação angiogênica do próprio corpo sem as consequências da deficiência de oxigênio. Além disso, em doenças de isquemia, entre outras, a DAC e a anemia, seria

esperado que o estímulo de adaptações angiogênicas, eritropoiéticas e metabólicas gerasse benefícios terapêuticos.

Portanto, continua havendo a necessidade já por muito tempo sentida de compostos que inibam enzimas prolil hidroxilase e desse modo regulem a concentração de HIF-1 α em células de forma a induzir reações angiogênicas ou eritropoiéticas e por consequência tratar doenças relacionadas à hipoxia ou à anemia.

Breve descrição da divulgação

Os compostos de amida de arila ou hetero-arila substituída da presente divulgação são uma nova classe de compostos que podem inibir a HIF-1 α prolil hidroxilase, desse modo resultando em uma melhoria no fluxo sanguíneo, distribuição de oxigênio e utilização de energia em tecidos isquêmicos, ou regular o aumento da produção de eritropoietina de forma a tratar a anemia.

São aqui revelados compostos e sais farmaceuticamente aceitáveis destes, e/ou composições farmacêuticas destes que compreendam:

- a) uma quantidade eficaz de um ou mais compostos de acordo com a presente divulgação; e
- b) um excipiente.

A presente divulgação também se refere a métodos para controlar, entre outras, a Doença Vascular Periférica (DVP), Doença da Artéria Coronária (DAC), insuficiência cardíaca, isquemia e/ou anemia.

A presente divulgação também se refere a métodos para regular o fluxo sanguíneo, a distribuição de oxigênio e/ou a utilização de energia em tecidos isquêmicos, sendo que os métodos podem compreender

a administração a um ser humano de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos ou sais farmaceuticamente aceitáveis revelados aqui.

Estes e outros objetivos, recursos e vantagens se tornarão aparentes para os técnicos no assunto a partir de uma leitura da descrição detalhada a seguir e das reivindicações anexas. Todos os documentos
5 citados aqui são incorporados aqui por referência em suas partes relevantes; a citação de qualquer documento não deve ser vista como uma admissão de que seja o estado da técnica com relação à presente divulgação.

Breve descrição dos desenhos

10 Figura 1: Análise *Imunoblot* de extratos nucleares demonstrando a estabilização de HIF-1 α no fígado de camundongos por ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}acético.

Figura 2: um exemplo de como o nível de eritropoietina é elevado em relação ao veículo em soro sanguíneo de camundongos após
15 dosagem oral de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}acético.

Descrição detalhada da divulgação

Neste relatório e nas reivindicações que o seguem, serão feitas referências a um número de termos, os quais devem ser definidos de acordo
20 com os seguintes significados:

Por “farmaceuticamente aceitável”, quer-se dizer um material que não seja biologicamente ou de outra forma indesejável, ou seja, que o material possa ser administrado a um indivíduo juntamente com o composto ativo relevante sem causar efeitos biológicos clinicamente
25 inaceitáveis ou interagir de forma prejudicial com qualquer um dos outros componentes da composição farmacêutica em que estiver contido.

Ao longo da descrição e das reivindicações deste pedido, a palavra “compreende”, e outras formas da palavra, tal como “compreendendo” e “compreender”, significa a inclusão, porém não a limitação, e não tem a intenção de excluir, por exemplo, outros aditivos,
5 componentes, inteiros ou etapas.

Como utilizadas na descrição e nas reivindicações anexas, as formas singulares “o”, “a”, “um” e “uma” incluem os referentes plurais, a não ser que o contexto indique claramente o contrário. Assim, por exemplo, a referência a “uma composição” inclui misturas de duas ou mais de tais
10 composições.

“Opcional” ou “opcionalmente” significa que o evento ou circunstância subsequente descrito pode ou não ocorrer, e que a descrição inclui situações em que o evento ou circunstância ocorra e situações em que não ocorra.

15 As faixas de valores podem ser aqui expressas como sendo de “aproximadamente” um valor particular, e/ou até “aproximadamente” um outro valor particular. Quando tal faixa é expressa, uma outra modalidade inclui a partir de um desses valores particulares e/ou até o outro valor particular. Da mesma forma, quando valores são expressos como
20 aproximações, pelo uso do antecedente “aproximadamente”, deve ser entendido que o valor particular forma uma outra modalidade. Deve ser também entendido que os pontos de extremidade de cada uma das faixas são significativos tanto com relação ao outro ponto de extremidade, como independentemente do outro ponto de extremidade. Deve ser também
25 entendido que há um número de valores aqui divulgados, e que cada valor é também aqui divulgado como “aproximadamente” o valor divulgado além do próprio valor. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, então “aproximadamente 10” também é divulgado. Deve ser também entendido que quando um valor é divulgado, “menor ou igual do que” o valor, “maior

ou igual do que” o valor, e possíveis faixas entre os valores também são divulgadas. Por exemplo, se o valor “10” é divulgado, o “menor ou igual do que 10” assim como o “maior ou igual do que 10” também são divulgados. Também deve ser entendido que ao longo do pedido de patente, dados são providos em um número de diferentes formatos e que esses dados representam pontos de extremidade final e pontos de extremidade inicial, e faixas para qualquer combinação dos pontos de dados. Por exemplo, se um ponto de dado particular “10” e um ponto de dado particular “15” são divulgados, deve ser entendido que maior do que, maior ou igual do que, menor do que, menor ou igual do que, e igual a 10 e 15 são também considerados divulgados assim como entre 10 e 15. Deve ser também entendido que cada inteiro entre dois inteiros particulares são também divulgados. Por exemplo, se 10 e 15 são divulgados, então 11, 12, 13 e 14 são também divulgados.

A expressão “unidade orgânica” como descrita aqui se refere a grupos ou funções que compreendam um ou mais átomos de carbono e que formem uma porção de um dos compostos ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Por exemplo, muitas das unidades substitutas referidas aqui em outras partes são unidades orgânicas. Para que efetivamente funcionem no contexto de suas presenças nos compostos e/ou sais revelados aqui, as unidades orgânicas devem muitas vezes possuir faixas variáveis de tamanho e/ou peso molecular restritos, de modo a fornecer as ligações às enzimas visadas, e as características de solubilidade e bioabsorção desejadas. Por exemplo, a unidade orgânica pode ter, por exemplo, de 1 a 26 átomos de carbono, de 1 a 18 átomos de carbono, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 8 átomos de carbono, ou de 1 a 4 átomos de carbono. As unidades orgânicas freqüentemente possuem hidrogênio ligado a pelo menos alguns dos átomos de carbono das unidades orgânicas, e podem opcionalmente conter os heteroátomos comuns encontrados em compostos

orgânicos substituídos, tal como oxigênio, nitrogênio, enxofre, e outros, ou átomos inorgânicos tais como os halogênios, o fósforo, e outros. Um exemplo de radical orgânico que não compreende átomos inorgânicos é o radical 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil. Em algumas modalidades, um radical

5 orgânico pode conter de 1 a 10 heteroátomos inorgânicos ligados a ele ou dentro dele, incluindo halogênios, oxigênio, enxofre, nitrogênio, fósforo e outros. Exemplos de radicais orgânicos incluem mas não se limitam aos radicais alquila, alquila substituída, cicloalquila, cicloalquila substituída, amino mono-substituído, amino di-substituído, aciloxi, ciano, carboxi,

10 carboalcoxi, alquilcarboxamido, alquilcarboxamido substituído, dialquilcarboxamido, dialquilcarboxamido substituído, alquiolsulfonil, alquilsulfinil, tioalquil, tiohaloalquil, alcoxi, alcoxi substituído, haloalquil, haloalcoxi, arila, arila substituída, heteroarila, heterocíclicos ou heterocíclicos substituídos, sendo estes termos definidos aqui em outras

15 partes. Alguns poucos exemplos não limitativos de radicais orgânicos que incluem heteroátomos incluem os radicais alcoxi, trifluorometoxi, acetoxi, dietilamino e outros.

As unidades de alquila lineares, ramificadas ou cíclicas não substituídas incluem os seguintes exemplos não limitativos: metil (C_1), etil

20 (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), ciclopropil (C_3), n-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), ciclopentil (C_5), ciclohexil (C_6), e outros; enquanto que os exemplos não limitativos de alquilas lineares, ramificadas ou cíclicas substituídas incluem hidroximetil (C_1), clorometil (C_1), trifluorometil (C_1), aminometil (C_1), 1-cloroetil (C_2),

25 2-hidroxietil (C_2), 1,2-difluoroetil (C_2), 2,2,2-trifluoroetil (C_3), 3-carboxipropil (C_3), 2,3-dihidroxiciclobutil (C_4), e outros.

Os alcenos lineares, ramificados ou cíclicos não substituídos incluem: etileno (C_2), 3-propileno (C_3), 1-propileno (*também* 2-metiletileno) (C_3), isopropileno (*também* 2-metiletil-2-eno) (C_3), butil-4-

eno (C₄) e outros; exemplos não limitativos de alcenos lineares, ramificados ou cíclicos substituídos incluem 2-cloroetileno (*também* 2-clorovinil) (C₂), 4-hidroxibutil-1-eno (C₄), 7-hidroxi-7-metiloct-4-il-2-eno (C₉), 7-hidroxi-7-metilocta-3,5-di-2-eno (C₉) e outros.

5 Alcinos lineares, ramificados ou cíclicos não substituídos incluem: etinil (C₂), prop-2-inil (*também* propargil) (C₃), propin-1-il (C₃), e 2-metil-hex-4-in-1-il (C₇); e os exemplos não limitativos de alcinos lineares, ramificados ou cíclicos substituídos incluem 5-hidroxi-5-metilhex-3-inil (C₇), 6-hidroxi-6-metilhept-3-in-2-il (C₈), 5-hidroxi-5-etilhept-3-inil
10 (C₉), e outros.

Os “alcoxi” substituídos ou não substituídos aqui utilizados denotam uma unidade de alquila que tenha a fórmula geral –OR¹⁰⁰, na qual R¹⁰⁰ é uma unidade de alquila, alceno ou alcino como definida aqui acima, por exemplo, metoxi, metoximetil.

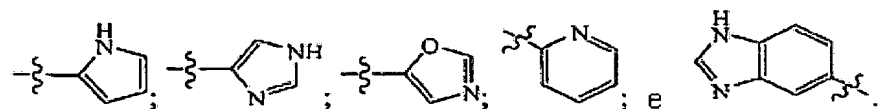
15 As “haloalquilas” substituídas ou não substituídas aqui utilizadas denotam uma unidade de alquila que tenha um átomo de hidrogênio substituído por um ou mais átomos halogênios, por exemplo, trifluorometil, 1,2-dicloroetil, e 3,3,3-trifluoropropil.

O termo “arila” como aqui utilizado denota unidades orgânicas
20 cíclicas que compreendam ao menos um anel benzênico que tenha um anel conjugado e aromático com seis membros, cujos exemplos não limitativos incluem fenil (C₆), naftil-1-eno (C₁₀), naftil-2-eno (C₁₀). Os anéis de arila podem ter um ou mais átomos de hidrogênio substituídos por um outro radical orgânico ou inorgânico. Exemplos não limitativos de anéis de arila
25 substituídos incluem: 4-fluorofenil (C₆), 2-hidroxifenil (C₆), 3-metilfenil (C₆), 2-amino-4-fluorofenil (C₆), 2-(N,N-dietilamino)fenil (C₆), 2-cianofenil (C₆), 2,6-di-tert-butilfenil (C₆), 3-metoxifenil (C₆), 8-

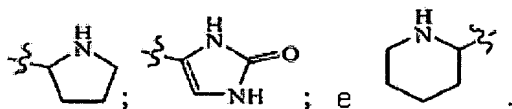
hidroxinaftil-2-eno (C_{10}), 4,5-dimetoxinaftil-1-eno (C_{10}), e 6-cianonaftil-1-eno (C_{10}).

O termo “heteroarila” denota uma unidade orgânica que compreenda um anel conjugado e aromático com cinco ou seis membros, onde ao menos um dos átomos do anel seja um heteroátomo selecionado dentre nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os anéis de heteroarila podem compreender um único anel, por exemplo, um anel contendo 5 ou 6 átomos onde ao menos um átomo do anel seja um heteroátomo que não se limita ao nitrogênio, oxigênio ou enxofre, tal como um anel de piridina, um anel, ou um anel tiofurano. Uma “heteroarila” pode ser também um sistema de anéis multicíclicos e heteroaromáticos fundidos em que ao menos um dos anéis seja um anel aromático e ao menos um átomo do anel aromático seja um heteroátomo que inclui nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

A seguir são dados exemplos não limitativos de anéis de heteroarila de acordo com a presente divulgação:

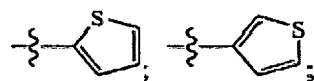


O termo “heterocíclico” denota um sistema de anéis contendo de 3 a 10 átomos onde ao menos um dos átomos de anel seja um heteroátomo que não se limita a nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Os anéis podem ser anéis simples, anéis fundidos ou anéis bicíclicos. Exemplos não limitativos de anéis heterocíclicos incluem:



Todos os anéis de heteroarila ou heterocíclicos anteriormente mencionados podem ser opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes para o hidrogênio como descrito aqui adiante.

Ao longo da descrição da presente divulgação, os termos que sejam soletrados como “tiofen-2-il e tiofen-3-il” são utilizados para descrever as unidades de heteroarila que tenham as seguintes fórmulas:



5 sendo que na nomeação dos compostos da presente divulgação, a nomenclatura química para essas funções orgânicas são tipicamente soletradas como “tiofen-2-il e tiofen-3-il”, respectivamente. Aqui, os termos “tiofen-2-il e tiofen-3-il” são utilizados quando se descreve esses anéis como unidades ou funções orgânicas que compõem os
10 compostos da presente divulgação somente para que não haja ambigüidades para o técnico no assunto quanto a quais os anéis referidos aqui.

A seguir são dados exemplos não limitativos de unidades que podem substituir átomos de hidrogênio em hidrocarbonetos ou outras unidades:

15 i) alquila, alceno e alcino lineares, ramificados ou cíclicos; por exemplo, metil (C_1), etil (C_2), n-propil (C_3), *iso*-propil (C_3), ciclopropil (C_3), propil-2-eno (C_3), propargil (C_3), n-butil (C_4), *iso*-butil (C_4), *sec*-butil (C_4), *tert*-butil (C_4), ciclobutil (C_4), n-pentil (C_5), ciclopentil (C_5), n-hexil (C_6), e ciclohexil (C_6);

20 ii) arila substituída ou não substituída; por exemplo, fenil, 2-fluorofenil, 3-clorofenil, 4-metilfenil, 2-aminofenil, 3-hidroxifenil, 4-trifluorometilfenil, e bifenil-4-il;

 iii) heterocíclico substituído ou não substituído, cujos exemplos são fornecidos aqui abaixo;

25 iv) heteroarila substituída ou não substituída, cujos exemplos são aqui fornecidos abaixo;

v) $-(CR^{12a}R^{12b})_qOR^{11}$; por exemplo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$;

vi) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)R^{11}$; por exemplo, $-COCH_3$, $-CH_2COCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-CH_2COCH_2CH_3$, $-COCH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2COCH_2CH_2CH_3$;

vii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)OR^{11}$; por exemplo, $-CO_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_2CH_3$, e $-CH_2CO_2CH_2CH_2CH_3$;

viii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qC(O)ON(R^{11})_2$; por exemplo, $-CONH_2$, $-CH_2CONH_2$, $CONHCH_3$, $-CH_2CONHCH_3$, $-COM(CH_3)_2$, e $-CH_2CON(CH_3)_2$;

ix) $-(CR^{12a}R^{12b})_qOC(O)ON(R^{11})_2$; por exemplo, $-OC(O)NH_2$, $-CH_2OC(O)NH_2$, $-OC(O)NHCH_3$, $-CH_2OC(O)NHCH_3$, $-OC(O)N(CH_3)_2$, e $-CH_2OC(O)N(CH_3)_2$;

x) $-(CR^{12a}R^{12b})_qN(R^{11})_2$; por exemplo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-NH(CH_2CH_3)$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, e $-CH_2NH(CH_2CH_3)$;

xi) halogênio: $-F$, $-Cl$, $-Br$, e $-I$;

xii) $-CH_mX_n$; em que X é halogênio, m vai de 0 a 2, $m+n=3$; por exemplo, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, ou $-CBr_3$;

xiii) $-(CR^{12a}R^{12b})_qCN$; por exemplo, $-CN$, CH_2CN , e $-CH_2CH_2CN$;

xiv) $-(CR^{12a}R^{12b})_qNO_2$; por exemplo, $-NO_2$, CH_2NO_2 , e $-CH_2CH_2NO_2$;

xv) $-(CR^{12a}R^{12b})_qSO_2R^{11}$; por exemplo, $-SO_2H$, $-CH_2SO_2H$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2SO_2CH_3$, $-SO_2C_6H_5$, e $-CH_2SO_2C_6H_5$; e

xvi) $-(\text{CR}^{12a}\text{R}^{12b})_q\text{SO}_3\text{R}^{11}$; por exemplo, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{CH}_3$, $-\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$, e $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{C}_6\text{H}_5$;

xvii) grupos hidroxila ou grupos tiol;

xviii) grupos amino, amino monossustituídos, ou amino
5 dissustituídos,

sendo cada R^{11} independentemente hidrogênio, alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear, ramificada ou cíclica substituída ou não substituída; ou duas unidades R^{11} podem ser tomadas juntas para formar um anel que compreenda de 3 a 7 átomos; R^{12a} e R^{12b} são cada um independentemente
10 hidrogênio ou alquila $\text{C}_1\text{-C}_4$ linear ou ramificada; o índice q vai de 0 a 4.

Os compostos e composições citados aqui podem ter um número de utilidades, e abordam diversas necessidades médicas não satisfeitas, dentre outras:

1) Oferece composições eficazes como inibidoras da
15 proteína prolil hidroxilase humana, desta forma simulando uma reação angiogênica em tecidos humanos, e oferecendo um método para aumentar o fluxo sanguíneo, a distribuição de oxigênio e a utilização de energia em tecidos isquêmicos;

2) Oferece composições eficazes como inibidoras da
20 proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana, e desta forma aumenta a concentração de HIF-1 α , levando a uma maior ativação e sustentação dos vários caminhos biológicos que sejam a reação normal à hipóxia celular;

3) Oferece composições eficazes no estímulo de uma reação eritropoiética (EPO) em células, desta forma acentuando a
25 manutenção de glóbulos vermelhos no sangue ao controlar a proliferação e a diferenciação de células progenitoras eritróides em glóbulos vermelhos;

4) Oferece composições eficazes no estímulo de uma reação angiogênica e desse modo aumenta o número e a densidade de vasos sanguíneos e assim alivia as consequências adversas da hipertensão e da diabetes, entre outras, a claudicação, úlceras isquêmicas, hipertensão
5 acelerada e insuficiência renal;

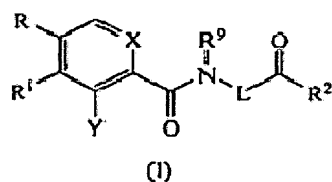
5) Oferece composições que ativam a transcrição de genes do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (FCEV) em células hipóxicas, desse modo aumentando o estímulo a reações biológicas importantes, entre outras, vaso-dilatação, permeabilidade vascular, e migração e proliferação
10 de células endoteliais.

Portanto, essas e outras necessidades não satisfeitas são resolvidas pelos inibidores da HIF-1 α prolil hidroxilase da presente divulgação, que são capazes de regular o fluxo sanguíneo, a distribuição de oxigênio e a utilização de energia em tecidos isquêmicos que são
15 ocasionadas pela regulação insuficiente da HIF-1 α prolil hidroxilase. Os técnicos no assunto irão reconhecer que a inibição de enzimas da HIF-1 α prolil hidroxilase acarretarão outros efeitos médicos positivos sobre tecidos humanos e o alívio de sintomas e estados de doenças além dos efeitos médicos ou estados de doenças que são especificamente indicados na
20 presente divulgação. Contudo, à medida que surgem maiores detalhes com relação aos estados de doenças e às condições relacionadas ao processo angiogênico, estas condições ainda não reveladas ou ainda não conhecidas serão positivamente afetadas por composições que estimulem a reação do próprio corpo à hipóxia e a outras condições de baixo oxigênio no sangue.

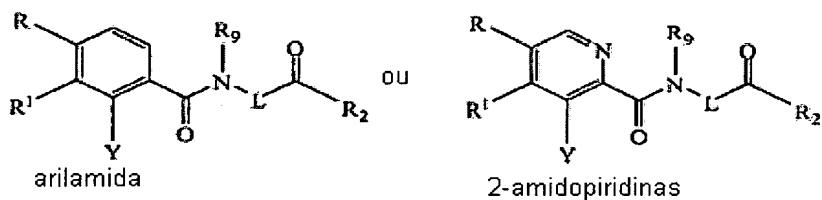
25 Para os propósitos da presente divulgação, os termos “compostos”, “análogos” e “composição de matéria” representam igualmente bem os inibidores de enzimas da HIF-1 α prolil hidroxilase descritos aqui, e os termos “compostos”, “análogos” e “composição de matéria” são utilizados como sinônimos ao longo do presente relatório.

Os compostos divulgados aqui incluem todas as formas de sais, por exemplo, sais tanto de grupos básicos, entre outros, aminas, assim como sais de grupos ácidos, entre outros, ácidos carboxílicos. A seguir são dados exemplos não limitativos de ânions que podem formar sais farmacologicamente aceitáveis com grupos básicos: cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato, citrato, e outros. São dados a seguir exemplos não limitativos de cátions que podem formar sais farmacologicamente aceitáveis da forma aniônica de grupos substituintes ácidos nos compostos descritos aqui: sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, zinco, bismuto, e outros.

Os compostos inibidores da HIF-1 α prolil hidroxilase descritos aqui são amidas de arila ou de heteroarila substituídas, que possuem a estrutura mostrada na Fórmula (I) abaixo:



na qual X pode ser N ou CH; L é uma unidade de ligação orgânica como descrita mais adiante, e Y, R, R¹ e R² podem ser qualquer uma das unidades descritas mais adiante:



R e R¹ são grupos substituintes opcionais que podem ser escolhidos independentemente dentre uma ampla variedade de unidades substituintes inorgânicas (hidrogênio, hidroxila, amino, halogênio ou outras) ou orgânicas, tais como alquilas, cicloalquilas, heterocíclicos,

heteroarilas, e outras, sendo que tais unidades substituintes podem ter opcionalmente de 1 a 12 átomos de carbono, ou de 1 a 10 átomos de carbono, ou de 1 a 6 átomos de carbono. Em muitos aspectos da invenção, R e R¹ podem ser escolhidos independentemente dentre:

- 5 i) hidrogênio;
- ii) fenil substituído ou não substituído; e
- iii) heteroarila substituída ou não substituída.

sendo que as unidades substituintes opcionais para os anéis de arila e de heteroarila podem ser escolhidas a partir de uma ampla variedade de radicais C₁ – C₄ orgânicos, e há tipicamente zero, um, dois ou três desses grupos substituintes. Em muitos desses aspectos, um, dois ou três substituintes para os anéis de fenil e de heteroarila mencionados acima podem ser escolhidos dentre:

- i) alquila C₁ – C₄, linear, ramificada ou cíclica;
- 15 ii) alcoxi C₁ – C₄, linear, ramificada ou cíclica;
- iii) haloalquila C₁ – C₄, linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênio;
- v) –CN;
- vi) –NHC(O)R⁴;
- 20 vii) –C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) heteroarila; ou
- ix) duas substituições podem ser feitas juntamente para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos;

sendo que a unidade R⁴ mencionada acima pode ser hidrogênio ou uma alquila C₁ – C₄ linear, ramificada ou cíclica; e as unidades R^{5a} e R^{5b} podem ser independentemente selecionadas dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica; ou
- iii) R^{5a} e R^{5b} podem ser usados juntamente para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos.

5 Em alguns aspectos dos compostos da Fórmula (I), as unidades R podem ser escolhidas dentre fenil substituído ou não substituído; ou heteroarilas substituídas ou não substituídas; e as unidades R^1 são hidrogênio.

10 Em outros aspectos dos compostos da Fórmula (I), R pode ser um fenil substituído ou não substituído, contendo um, dois ou três substituintes opcionais inorgânicos ou orgânicos, que em algumas modalidades são escolhidos dentre:

- i) alquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
- ii) alcoxi $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
- 15 iii) haloalquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênio; ou
- v) $-CN$.

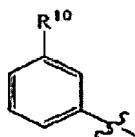
Exemplos não limitativos de unidades R incluem 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-*iso*-propilfenil, 3-*iso*-propilfenil, 4-*iso*-propilfenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2-etoxifenil, 3-etoxifenil, 4-etoxifenil, 2-*iso*-propoxifenil, 3-*iso*-propoxifenil, 4-*iso*-propoxifenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 2-
25 trifluorometilfenil, e 4-trifluorometilfenil.

Em aspectos adicionais dos compostos da Fórmula (I), as unidades R podem ter a fórmula $-NH(C(O)R^4)$, onde R^4 é alquila $C_1 - C_4$

linear, ramificada ou cíclica. Exemplos não limitativos de tais unidades R incluem:

- i) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$;
- ii) $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- 5 iii) $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;
- iv) $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
- v) $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})(\text{ciclopropil})$; e
- vi) $-\text{NH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Em aspectos adicionais dos compostos da Fórmula (I), as
10 unidades R podem ter a fórmula:



na qual R^{10} tem a fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$; onde R^{5a} e R^{5b} podem ser independentemente selecionados dentre hidrogênio, alquilas $\text{C}_1 - \text{C}_4$ lineares, ramificadas ou cíclicas, ou R^{5a} e R^{5b} podem ser usados
15 juntamente para formar um anel contendo 5 ou 6 átomos. Em alguns desses aspectos, as unidades R^{10} podem ter a fórmula: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$; onde cada R^{5a} e R^{5b} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, metil, etil, n-propil, *iso*-propil e ciclopropil. Exemplos não limitativos de tais unidades R^{10} incluem:

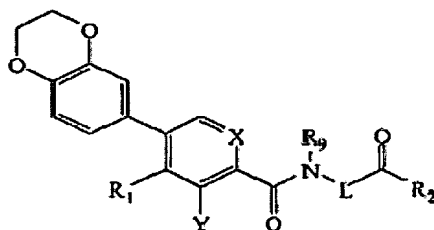
- 20 i) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;
- ii) $-\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$;
- iii) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$;
- iv) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;
- v) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;

- vi) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$;
- vii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$;
- viii) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$;
- ix) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$;
- 5 x) $-\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$;
- xi) $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)[\text{CH}(\text{CH}_3)_2]$; e
- xii) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{ciclopropil})$.

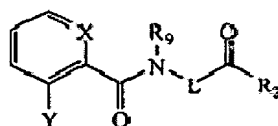
Em aspectos adicionais dos compostos da Fórmula (I), R^{5a} e R^{5b} são utilizados juntamente para formar um anel contendo 5 ou 6 átomos de anel; exemplos não limitativos de unidades R^{10} são as unidades de heteroarila escolhidas dentre pirrolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il, e morfolin-4-il.

Em aspectos adicionais dos compostos da Fórmula (I), as unidades R^{10} podem ser unidades de heteroarila, cujos exemplos não limitativos são tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il, e isoquinolin-4-il.

Em aspectos adicionais dos compostos da Fórmula (I), as unidades R podem incluir unidades de fenil substituídas em que duas substituições podem ser feitas juntamente para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos de anel, por exemplo, um anel 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il, o que daria um composto que tem a fórmula:



Outros exemplos de R incluem unidades onde R é hidrogênio e R¹ é hidrogênio.



5 onde R², X, Y, L e R⁹ podem ser independentemente escolhidos de qualquer maneira conforme ensinada aqui com relação aos compostos da Fórmula (I).

Como descrito anteriormente acima, os substituintes R¹ para compostos da Fórmula (I) podem ser escolhidos dentre uma ampla
10 variedade de unidades inorgânicas e orgânicas. Em algumas modalidades, R¹ é um anel fenil, que pode ser opcionalmente substituído com 1, 2 ou 3 unidades substituintes, independentemente selecionadas a partir de unidades inorgânicas ou orgânicas C₁ – C₄. Algumas são escolhidas dentre:

- i) alquila C₁ – C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- 15 ii) alcoxi C₁ – C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- iii) haloalquila C₁ – C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênios; ou
- v) –CN.

Exemplos não limitativos de R¹ incluem 2-fluorofenil, 3-
20 fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil, 4-clorofenil, 2-
 metilfenil, 3-metilfenil, 4-metilfenil, 2-etilfenil, 3-etilfenil, 4-etilfenil, 2-
 iso-propilfenil, 3-*iso*-propilfenil, 4-*iso*-propilfenil, 2-cianofenil, 3-

cianofenil, 4-cianofenil, 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2-etoxifenil, 3-etoxifenil, 4-etoxifenil, 2-*iso*-propoxifenil, 3-*iso*-propoxifenil, 4-*iso*-propoxifenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil, 4-cianofenil, 2-trifluorometilfenil, e 4-trifluorometilfenil.

5 Um outro exemplo de unidades R^1 inclui compostos em que R é hidrogênio e as unidades R^1 são hidrogênio.

Em alguns aspectos dos compostos da Fórmula (I), R é hidrogênio e R^1 é um fenil substituído ou não substituído, onde as substituições são escolhidas dentre:

- 10
- i) alquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
 - ii) alcoxi $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
 - iii) haloalquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica;
 - iv) halogênios; ou
 - v) $-CN$.

15 Em conexão com os compostos da Fórmula (I), Y é uma unidade que pode ser escolhida dentre uma ampla variedade de unidades inorgânicas, tais como H, $-OH$, $-NH_2$, ou um halogênio, e unidades orgânicas $C_1 - C_4$. Por exemplo, Y pode ser escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- 20 ii) $-OR^3$, onde R^3 é hidrogênio, ou uma alquila inferior, tal como metil ou etil.

Em conexão com os compostos da Fórmula (I), as unidades R^2 podem ser escolhidas dentre uma ampla variedade de unidades inorgânicas, tais como unidades $-OH$ ou NH_2 , ou uma variedade de unidades orgânicas.

25 Em alguns aspectos dos compostos da invenção, R^2 é escolhido dentre:

i) $-\text{OR}^6$; ou

ii) $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$;

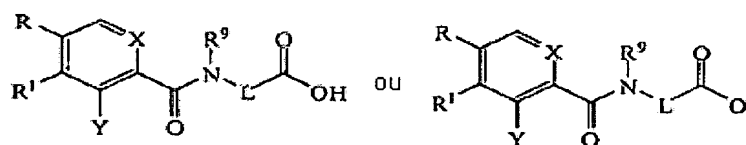
onde R^6 é hidrogênio ou alquila $\text{C}_1 - \text{C}_4$ linear, ramificada ou cíclica; e cada R^{7a} e R^{7b} é escolhido independentemente dentre:

5 i) hidrogênio;

ii) alquila $\text{C}_1 - \text{C}_4$ linear, ramificada ou cíclica; ou

iii) R^{7a} e R^{7b} podem ser usados juntamente para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos.

Em certos aspectos favorecidos da invenção, as unidades R^2 são hidroxila ($-\text{OH}$), sendo os compostos ácidos carboxílicos, ou podem estar presentes na forma de um sal como o ânion hidroxila/carboxilato, ou seja, R^2 pode ser uma unidade $-\text{O}^-$, de modo a formar um composto que contenha um grupo carboxilato, como mostrado abaixo:



15 onde R , R^1 , R^2 , X , Y , L e R^9 podem ser independentemente escolhidos de qualquer maneira conforme ensinado aqui com relação aos compostos da Fórmula (I).

Um outro exemplo de R^2 inclui os compostos onde R^6 seja uma alquila $\text{C}_1 - \text{C}_4$ linear, ramificada ou cíclica, dando unidades R^2 que são alcoxi sendo os compostos formados ésteres orgânicos contendo grupos alquila $\text{C}_1 - \text{C}_4$ linear, ramificada ou cíclica. Exemplos não limitativos de unidades R^2 são:

i) $-\text{OCH}_3$;

ii) $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; e

25 iii) $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

Ainda outros exemplos de unidades R^2 incluem compostos em que R^2 tenha a fórmula $-NR^{7a}R^{7b}$; e R^{7a} e R^{7b} são independentemente escolhidos dentre:

- i) hidrogênio; e
- 5 ii) alquila $C_1 - C_4$ linear, ramificada ou cíclica.

Exemplos não limitativos de R^2 incluem:

- i) $-NH_2$;
- ii) $-NHCH_3$;
- iii) $-N(CH_3)_2$;
- 10 iv) $-NH(CH_2CH_3)$;
- v) $-N(CH_2CH_3)_2$;
- vi) $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$;
- vii) $-NH(CH_2CH_2CH_3)$;
- viii) $-N(CH_2CH_2CH_3)_2$;
- 15 ix) $-NH[CH(CH_3)_2]$;
- x) $-N[CH(CH_3)_2]$;
- xi) $-N(CH_2CH_2CH_3)[CH(CH_3)_2]$; e
- xii) $-NH(\text{ciclopropil})$.

Ainda um outro exemplo de unidades R^2 inclui compostos em que R^2 tenha a fórmula $-NR^{7a}R^{7b}$; e R^{7a} e R^{7b} são utilizados juntamente para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos de carbono, sendo que os exemplos não limitativos das unidades R^2 incluem aziridin-1-il, axetidin-1-il, pirolidin-1-il, piperidin-1-il, piperazin-1-il e morfolin-4-il.

Em conexão com os compostos da Fórmula (I), L é uma unidade que liga o átomo de nitrogênio do grupo carboxamida ao grupo

carbonil vizinho. L é tipicamente uma unidade de ligação orgânica C₁ – C₆ ou C₁ – C₄. Em algumas modalidades, L compreende uma ou mais unidades de metileno opcionalmente substituídas possuindo a fórmula:

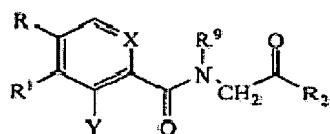


5 na qual cada R^{8a} e R^{8b} é independentemente hidrogênio, alquila C₁ – C₆ linear ou ramificada ou fenil, e o índice y vai de 1 a 4.

Um exemplo de unidades L inclui as unidades em que R^{8a} e R^{8b} são ambos hidrogênio e o índice n é igual a 1, a unidade L tendo a fórmula:



e são aqui referidas como unidades de ligação de metileno, de modo a formarem compostos que têm a estrutura mostrada abaixo:

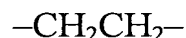


15 onde R, R¹, R², X, Y e R⁹ podem ser independentemente escolhidos de qualquer maneira conforme ensinada aqui com relação aos compostos da Fórmula (I).

Um outro exemplo de unidades L inclui as unidades em que cada R^{8a} e R^{8b} seja hidrogênio ou metil, e o índice n seja igual a 1, tendo essas unidades a fórmula:



Mais um exemplo de unidades L inclui as unidades em que todas as unidades R^{8a} e R^{8b} sejam hidrogênio e o índice n seja igual a 2, tendo essas unidades a fórmula:



25 e são aqui referidas como unidades de ligação de etileno.

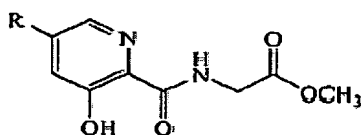
Em conexão com os compostos da Fórmula (I), o substituinte R^9 para o átomo de nitrogênio das amidas pode ser hidrogênio ou um substituinte orgânico $C_1 - C_4$, tal como um grupo alquila $C_1 - C_4$, tal como metil, ou uma haloalquila $C_1 - C_4$, tal como um grupo trifluorometil.

5 Os compostos da Fórmula (I) podem ser organizados em diversas categorias com o propósito rigorosamente não limitativo de descrever alternativas para estratégias sintéticas para a preparação de subgêneros de compostos dentro do escopo da Fórmula (I) que não sejam expressamente exemplificados aqui. Esta organização mental em categorias
10 não implica nada com relação à eficácia biológica aumentada ou diminuída referente a quaisquer dos compostos ou composições de matéria descritas aqui.

Um tal subgênero dos compostos da Fórmula (I) se refere a compostos que tenham a fórmula:



que pode ser descrita mais especificamente pelos compostos de ésteres metílicos que têm a fórmula:



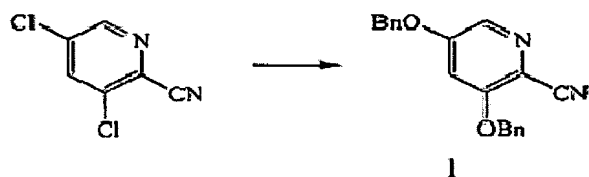
onde as unidades R podem ser de fenil substituídas ou não
20 substituídas, cujos exemplos não limitativos são descritos na Tabela I abaixo:

Tabela I

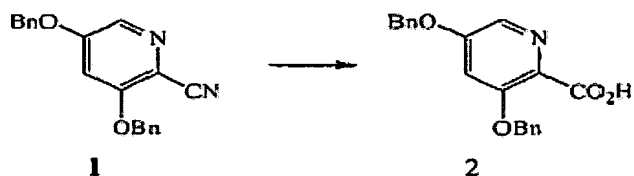
n°	R	n°	R
1	2-fluorofenil	25	2-carbamoilfenil
2	3-fluorofenil	26	3-carbamoilfenil
3	4-fluorofenil	27	4-carbamoilfenil
4	2-clorofenil	28	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
5	3-clorofenil	29	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
6	4-clorofenil	30	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
7	4-cianofenil	31	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
8	4-cianofenil	32	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
9	4-cianofenil	33	4-(azetidina-1-carbonil)fenil
10	2-metilfenil	34	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
11	3-metilfenil	35	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
12	4-metilfenil	36	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
13	2-etilfenil	37	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
14	3-etilfenil	38	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
15	4-etilfenil	39	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
16	2-metoxifenil	40	2-(acetilamino)fenil
17	3-metoxifenil	41	3-(acetilamino)fenil
18	4-metoxifenil	42	4-(acetilamino)fenil
19	2-etoxifenil	43	2-(etanocarbonilamino)fenil
20	3-etoxifenil	44	3-(etanocarbonilamino)fenil
21	4-etoxifenil	45	4-(etanocarbonilamino)fenil
22	2- <i>iso</i> -propoxifenil	46	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
23	3- <i>iso</i> -propoxifenil	47	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
24	4- <i>iso</i> -propoxifenil	48	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

Tais compostos podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema I e descrito aqui adiante no Exemplo 1 abaixo.

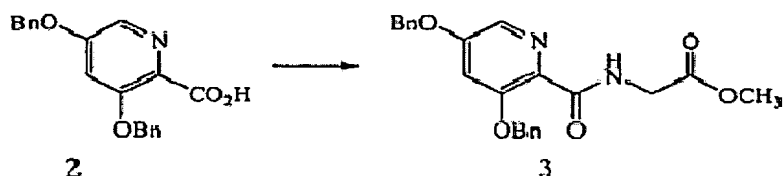
Esquema I



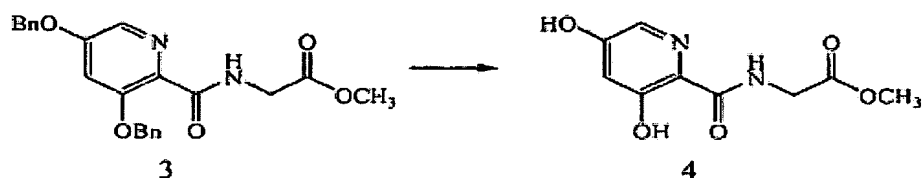
5 Reagentes e condições: (a) C_6H_5OH , NaH, THF; microondas $190^\circ C$, 5 horas



Reagentes e condições: (b) NaOH, H_2O , MeOH; refluxo, 16 horas

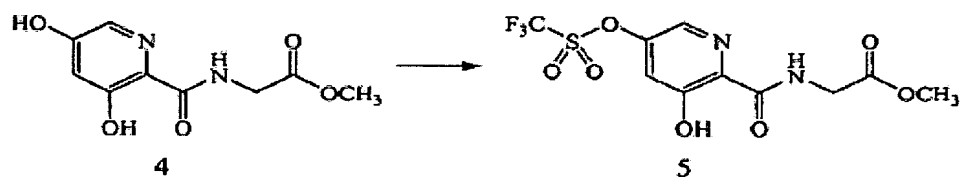


Reagentes e condições: (c) GliOMe.HCl, EDCI, HOBt, DMF; $0^\circ C$ até t.a., 3 dias

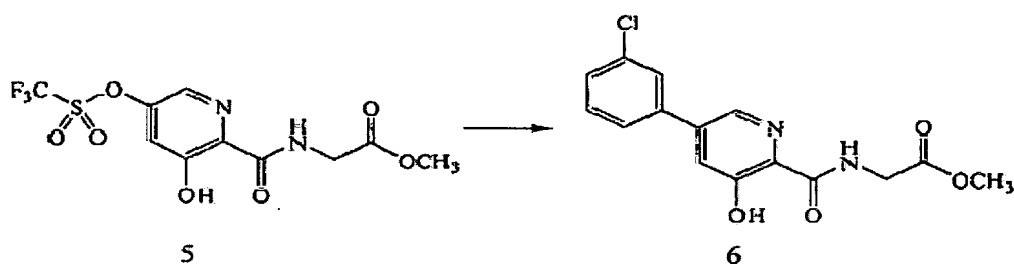


10

Reagentes e condições: (d) H_2 : Pd/C, MeOH, t.a., 16 horas



Reagentes e condições: (e) $(CF_3SO_2)_2NC_6H_5$, MeOH, t.a., 16 horas



Reagentes e condições: (f) ácido 3-clorofenilborônico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano;

85°C, 16 horas

EXEMPLO 1

5 **éster metílico de ácido {[5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino} acético (6)**

Preparação de 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonitrila (1): a um recipiente de pressão de microondas de 80 ml carrega-se THF seco (30 ml) e álcool benzílico (6,32 ml; 61,1 mmol). A solução é resfriada até 0°C e

10 hidreto de sódio (2,44 g de uma dispersão 60% em óleo mineral; 61,1 mmol) é adicionado em porções. A mistura reativa é deixada em aquecimento gradual até a temperatura ambiente com agitação eficiente até que a evolução do gás hidrogênio cesse. A solução é novamente resfriada até 0°C e 3,5-dicloro-2-cianopiridina (5,00 g; 29,1 mmol) é adicionada, e a

15 solução é transferida até um reator de microondas Mars 5 CEM não focalizado a 190°C, 300 W e mantida por 5 horas. A mistura reativa é extinguida com H₂O, concentrada sob pressão reduzida, diluída com EtOAc e lavada com Na₂CO₃ 2M, H₂O e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para

20 dar um sólido marrom. O sólido bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano, gradiente 1:1 a 1:0) para dar 8,6 g (rendimento 94%) do composto desejado como um sólido alaranjado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (1H, d, *J* = 2,2 Hz); 7,25 – 7,37 (10H, m); 6,78 (1H, d, *J* = 2,2 Hz); 5,10 (2H, s); 5,03 (2H, s). CLAE-EM: *m/z* 317 [M+H]⁺.

Preparação de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico

(2): a uma solução de 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonitrila, 1, (26,0 g; 82,3 mmol) em MeOH (217 ml) é adicionado hidróxido de sódio 30% p/v (320 ml) e a mistura reativa é submetida a refluxo por 16 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e a suspensão resultante é acidificada com HCl concentrado até que o pH fique entre 1 e 2. O precipitado que resulta é coletado por filtração, lavado com H₂O (10 ml) e seco por uma noite em um forno a vácuo para dar 30 g (quantitativo) do produto desejado como um sal de hidrocloreto. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,02 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 7,29 – 7,53 (11 H, m); 5,96 (1 H, br s), 5,28 (4H, s). CLAE-EM: *m/z* 336 [M+H]⁺.

Preparação de éster metílico de ácido [(3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético (3):

a uma solução de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico, HCl, 2, (8,06 g; 21,7 mmol) em DMF (100 ml) a 0°C sob N₂ é adicionada diisopropiletilamina (11,35 ml; 65,1 mmol), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (6,23 g; 32,6 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,294 g; 2,2 mmol). A solução é mexida por 5 minutos e hidrocloreto de éster metílico de glicina (4,09 g; 32,6 mmol) é adicionado. A reação é deixada em aquecimento gradual até a temperatura ambiente e mexida por 3 dias. O volume da reação é parcialmente concentrado sob pressão reduzida e então diluído com EtOAc e lavado com NaHCO₃ aquoso saturado e NaCl aquoso saturado. A camada orgânica é seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo amarelo que é purificado em sílica (EtOAc:heptano gradiente 1:1 a 1:0) para dar 3,5 g (rendimento 40%) do produto desejado como um óleo amarelo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,12 (1 H, t, *J* = 4,9 Hz); 7,95 (1H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,38 – 7,44 (2 H, m); 7,22 – 7,35 (8 H, m); 6,85 (1 H, d, *J* = 2,6 Hz); 5,14 (2 H, s); 5,03 (2 H, s); 4,18 (2H, d, *J* = 5,5 Hz); 3,69 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 407 [M+H]⁺.

Preparação de éster metílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (4): a uma solução de ácido [(3,5-bis-benziloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (3,50 g; 8,62 mmol) em MeOH (100 ml) é adicionado Pd/C 10% (0,350 g; 0,862 mmol) e a mistura reativa mexida sob uma atmosfera de H₂ na temperatura ambiente por 16 horas. A filtração é filtrada através de Celite™ e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (MeOH:CH₂Cl₂ gradiente 1% a 5%) para dar 1,95 g (rendimento quantitativo) do composto desejado como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 7,62 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 6,53 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 4,04 (2 H, s); 3,64 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 407 [M+H]⁺.

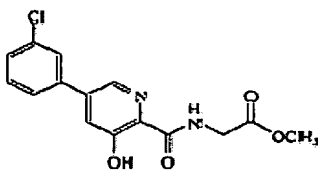
Preparação de éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-trifluorometanossulfoniloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético (5): a uma solução de éster metílico de ácido [(3,5-dihidroxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 4, (1,95 g; 8,62 mmol) em MeOH (60 ml) é adicionado diisopropiletilamina (DIPEA) (1,62 ml; 9,3 mmol). A mistura é resfriada até 0°C e *N*-fenil trifluorometansulfonimida (3,32 g; 9,3 mmol) é adicionada. A solução resultante é lentamente aquecida até a temperatura ambiente e mexida por mais 16 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o material bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:hexano 1:4) para dar 2,27 g (rendimento 73%) do produto desejado como um sólido esbranquiçado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,17 (1 H, s); 8,27 (1 H, t, *J* = 5,5 Hz); 8,08 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz); 7,28 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz); 4,24 (2 H, d, *J* = 5,5 Hz); 3,82 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 359 [M+H]⁺.

Preparação de éster metílico de ácido {[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético (6): a uma solução desgaseificada de éster metílico de ácido [(3-hidroxi-5-trifluorometanossulfoniloxi-piridin-2-carbonil)-amino]-acético, 5, (0,30 g; 0,84 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) na temperatura ambiente sob N₂ é adicionado ácido 3-

clorofenilborônico (0,196 g; 1,26 mmol); Pd(dppf)Cl₂ (0,068 g; 0,0084 mmol) e K₃PO₄ (0,195 g; 0,92 mmol). A suspensão resultante é aquecida em um tubo vedado a 85°C por 16 horas. Após este tempo, a mistura é resfriada até a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é então tratado com HCl 1M (1 ml) e diluída com EtOAc. A fase orgânica é separada, lavada com H₂O, NaCl aquoso saturado e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano 3:7). O sólido resultante pode ser cristalizado a partir de EtOAc/heptano para dar 0,143 g (rendimento 53%) do composto desejado como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,77 (1 H, s); 8,36 (1 H, t, *J* = 5,7 Hz); 8,24 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,50 – 7,53 (1 H, m); 7,39 – 7,42 (2 H, m); 7,34 – 7,37 (2 H, m); 4,20 (2 H, d, *J* = 5,9 Hz); 3,76 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z*.

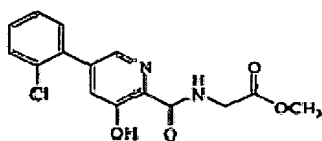
O procedimento delineado no Esquema I pode ser modificado substituindo-se na etapa (f) o ácido 3-clorofenilborônico por outros reagentes. Exemplos não limitativos incluem o ácido 4-clorofenilborônico, ácido 2-clorofenilborônico, ácido 2-fluorofenilborônico, ácido 3-fluorofenilborônico, ácido 4-fluorofenilborônico, ácido 2-metilfenilborônico, ácido 3-metilfenilborônico, e ácido 2-metilfenilborônico.

São dados a seguir exemplos não limitativos de compostos abrangidos dentro do primeiro aspecto da Categoria I da presente divulgação.

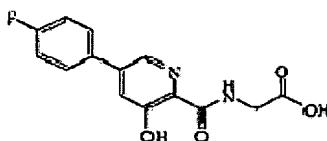


éster metílico de ácido {[5-(4-Clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,77 (1 H,

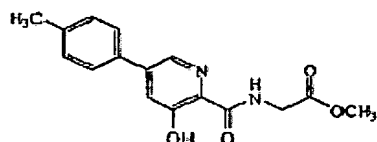
s); 8,36 (1 H, t, $J = 5,5$ Hz); 8,23 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,44 – 7,49 (2 H, m); 7,38 – 7,42 (3 H, m); 4,20 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz); 3,76 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 321 $[M+H]^+$.



5 éster metílico de ácido {[5-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,10 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,46 (1 H, dd, $J = 7,5; 2,4$ Hz); 7,30 – 7,35 (4 H, m); 4,11 (2 H, s); 3,68 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 321 $[M+H]^+$.

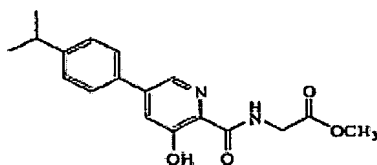


10 éster metílico de ácido {[5-(4-Fluorofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,88 (1 H, s); 8,48 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz); 8,33 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,55 – 7,65 (2 H, m); 7,49 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,17 – 7,27 (2 H, m); 4,28 – 4,32 (2 H, m); 3,86 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 305 $[M+H]^+$.

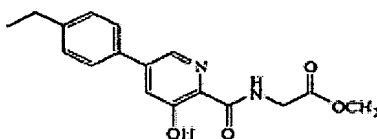


15 éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,72 (1 H, s); 8,26 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,43 (2 H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,40 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,23 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz); 4,19 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz); 3,75 (3 H, s); 2,35 (3 H, s); 2,35 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 301 $[M+H]^+$.

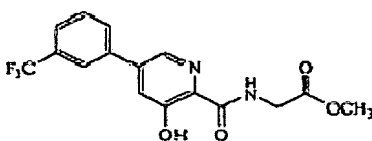
20



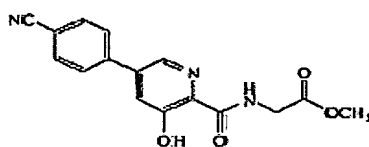
éster metílico de ácido {[3-Hidroxi-5-(4-isopropilfenil)-
piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm
11,88 (1 H, s); 8,54 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz); 8,38 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,55 –
5 7,60 (2 H, m); 7,54 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,36 – 7,42 (2 H, m); 4,30 (2 H, d,
 $J = 5,8$ Hz); 3,85 (3 H, s); 2,93 – 3,07 (1 H, m); 1,33 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz).
CLAE-EM: m/z 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



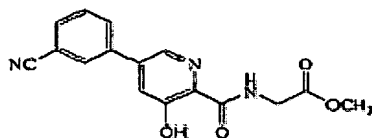
éster metílico de ácido {[5-(4-Etilfenil)-3-hidroxi-piridin-2-
10 carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,86 (1 H,
s); 8,51 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz); 8,37 (1 H, d, $J = 5,8$ Hz); 7,56 (2 H, d, $J = 8,2$
Hz); 7,53 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,36 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,30 (2 H, d, $J =$
5,8 Hz); 3,85 (3 H, s); 2,75 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz); 1,31 (3 H, t, $J = 7,6$ Hz).
CLAE-EM: m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



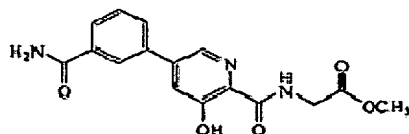
éster metílico de ácido {[3-Hidroxi-5-(3-trifluorometil-fenil)-
piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm
11,91 (1 H, s); 8,48 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,37 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,60 –
7,92 (4 H, m); 7,54 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz); 4,31 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz); 3,86 (3
20 H, s). CLAE-EM: m/z 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



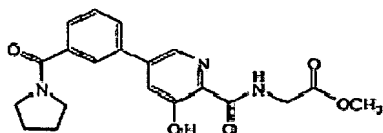
éster metílico de ácido {[5-(4-Cianofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,83 (1 H, s); 8,36 (1 H, t, $J = 5,12$ Hz); 8,26 (1 H, d, $J = 1,83$ Hz); 7,70 – 7,75 (2 H, m); 7,62 – 7,66 (2 H, d, m); 7,43 (1 H, d, $J = 1,83$ Hz); 4,21 (2 H, d, $J = 5,49$ Hz); 3,76 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



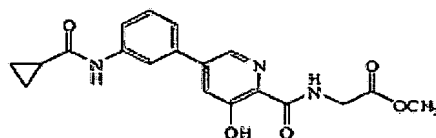
éster metílico de ácido {[5-(3-Cianofenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,30 (1 H, s); 9,51 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz); 8,55 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,32 (1 H, s); 8,14 (1 H, d, $J = 8,5$); 7,89 (1 H, d, $J = 7,8$ Hz); 7,81 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,68 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz); 4,06 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 3,63 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



éster metílico de ácido {[5-(3-Carbamoilfenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,30 (1 H, s); 9,54 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz); 8,61 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,29 (1 H, s); 8,18 (1 H, br s); 7,98 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,84 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz); 7,62 (1 H, t, $J = 7,8$ Hz); 7,53 (1 H, br, s); 4,12 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz); 3,69 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

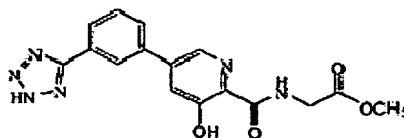


éster metílico de ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s); 8,44 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz); 8,35 (1 H, s); 7,77 (1 H, s); 7,47 – 7,70 (4 H, m); 4,28 (2 H, d, $J = 5,7$ Hz); 3,83 (3 H, s); 3,64 – 3,76 (2 H, m); 3,42 – 3,55 (2 H, m); 1,84 – 2,07 (4 H, m). CLAE-EM: m/z 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



éster metílico de ácido ({5-[3-(Ciclopropanocarbonil-amino)-fenil]-3-hidroxi-piridin-2-carbonil}-amino)-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s); 8,45 (1 H, br s); 8,29 (1 H, s); 7,65 – 7,88 (2 H, m); 7,29 – 7,60 (4 H, m); 4,18 – 4,31 (3 H, m); 3,83 (3 H, s); 1,05 – 1,17 (2 H, m); 0,81 – 0,98 (2 H, m). CLAE-EM: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

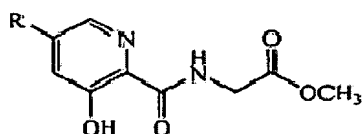
O seguinte composto de fenil substituído com heteroarila pode ser preparado a partir de éster metílico de ácido{[5-(3-ciano-fenil)-3-hidroxi-piridin-2-carbonil]-amino}acético por tratamento com trimetilsilil azida e di-butil óxido de estanho em DME e aquecimento da mistura até 140°C, 150 W, 200 psi em um reator de microondas.



éster metílico de ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridin-2-carbonil}-amino)-acético: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,33 (1 H, s); 9,55 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,62 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz);

8,43 (1 H, s); 8,14 (1 H, d, J = 7,9); 8,05 (1 H, d, J = 8,1); 7,83 (1 H, d, J = 1,9 Hz); 7,76 (1 H, t, J = 7,8 Hz); 4,12 (2 H, d, J = 6,1 Hz); 3,69 (3 H, s).
CLAE-EM: m/z 355 $[M+H]^+$.

Para os propósitos de descrição de métodos sintéticos, um
5 outro subgênero mental dos compostos da Fórmula (I) têm a fórmula:



na qual as unidades R são heteroarilas substituídas ou não
substituídas, cujos exemplos não limitativos são descritos na Tabela II
abaixo.

10

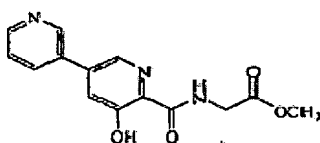
Tabela II

n°	R	n°	R
49	piridin-2-il	58	tiazol-2-il
50	piridin-3-il	59	tiazol-4-il
51	piridin-4-il	60	1,2,3,4-tetrazol-5-il
52	pirimidin-2-il	61	[1,2,4]triazol-5-il
53	pirimidin-4-il	62	imidazol-2-il
54	pirimidin-5-il	63	furan-2-il
55	isoquinolin-1-il	64	furan-3-il
56	isoquinolin-3-il	65	tiofeno-2-il
57	isoquinolin-4-il	66	tiofeno-3-il

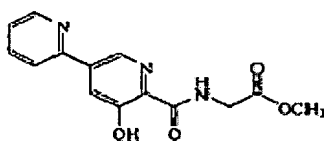
Os compostos abrangidos pelos compostos descritos
imediatamente acima podem ser preparados pelo procedimento delineado
no Esquema I e descrito no Exemplo 1 acima.

O procedimento delineado no Esquema I pode ser modificado substituindo-se a etapa (f) o ácido 3-clorofenilborônico por outros reagentes. Exemplos não limitativos de substitutos incluem ácido 3-(tiazol-2-il)fenilborônico, ácido 3-(tiazol-4-il)fenilborônico, ácido 4-(tiazol-2-il)fenilborônico, ácido 4-(tiazol-4-il)fenilborônico, ácido 3-(imidazol-2-il)fenilborônico, ácido 4-(imidazol-2-il)fenilborônico, ácido 3-(furan-2-il)fenilborônico, ácido 3-(furan-3-il)fenilborônico, ácido 3-(tiofeno-2-il)fenilborônico.

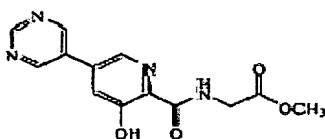
A seguir são dados exemplos não limitativos de tais compostos:



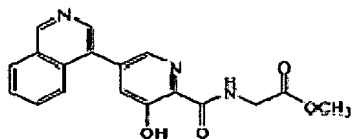
éster metílico de ácido [(5-Hidroxi-[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s); 8,87 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz); 8,70 (1 H, dd, $J = 4,8; 1,6$ Hz); 8,45 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz); 8,33 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,45 (1 H, ddd, $J = 7,9; 4,8; 0,7$ Hz); 4,28 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz); 3,83 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



éster metílico de ácido [(5'-Hidroxi-[2,3']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,70 – 8,79 (2 H, m); 8,49 (1 H, d, $J = 5,8$ Hz); 7,72 – 7,92 (3 H, m); 7,31 – 7,39 (1 H, m); 4,28 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz); 3,83 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



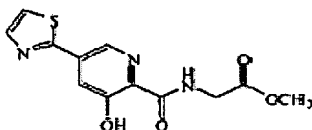
éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,90 (1 H, s); 9,32 (1 H, s); 9,00 (2 H, s); 8,45 (1 H, br s); 3,84 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5

éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-isoquinolin-4-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s); 9,38 (1 H, br s); 8,51 (2 H, t, $J = 5,7$ Hz); 8,27 (1 H, s); 8,13 (1 H, d, $J = 7,2$ Hz); 7,67 – 7,93 (3 H, m); 7,51 (1 H, s); 4,31 (2 H, d, $J = 5,7$ Hz); 3,85 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

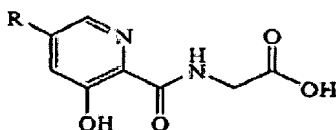
10



éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-tiazol-2-il-piridin-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,80 (1 H, s); 8,67 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,39 (1 H, br s); 7,93 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz); 7,78 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz); 7,43 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz); 4,22 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz); 3,78 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Um outro subgênero mental dos compostos da Fórmula (I) abrange compostos que tenham a fórmula:



20

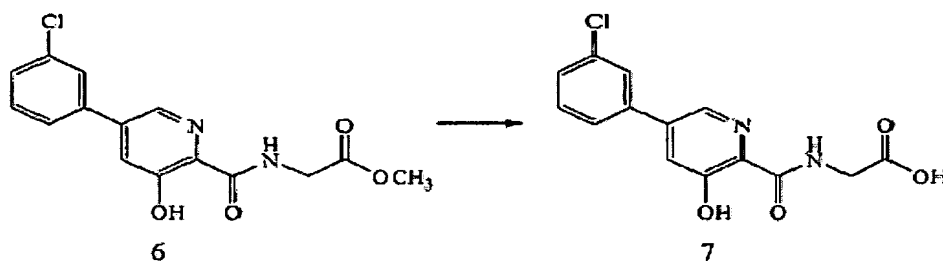
na qual as unidades R são fenil substituído ou não substituído, cujos exemplos não limitativo são descritos na Tabela III abaixo.

Tabela III

n°	R	n°	R
67	2-fluorofenil	91	2-carbamoilfenil
68	3-fluorofenil	92	3-carbamoilfenil
69	4-fluorofenil	93	4-carbamoilfenil
70	2-clorofenil	94	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
71	3-clorofenil	95	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
72	4-clorofenil	96	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
73	2-cianofenil	97	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
74	3-cianofenil	98	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
75	4-cianofenil	99	4-(azetidina-1-carbonil)fenil
76	2-metilfenil	100	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
77	3-metilfenil	101	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
78	4-metilfenil	102	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
79	2-etilfenil	103	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
80	3-etilfenil	104	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
81	4-etilfenil	105	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
82	2-metoxifenil	106	2-(acetilamino)fenil
83	3-metoxifenil	107	3-(acetilamino)fenil
84	4-metoxifenil	108	4-(acetilamino)fenil
85	2-etoxifenil	109	2-(etanocarbonilamino)fenil
86	3-etoxifenil	110	3-(etanocarbonilamino)fenil
87	4-etoxifenil	111	4-(etanocarbonilamino)fenil
88	2- <i>iso</i> -propoxifenil	112	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
89	3- <i>iso</i> -propoxifenil	113	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
90	4- <i>iso</i> -propoxifenil	114	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

Os compostos listados imediatamente acima podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema II e descrito no Exemplo 2.

Esquema II



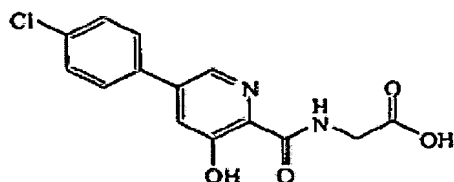
Condições e reagentes: (a) NaOH, H₂O/THF; t.a., 1 hora

EXEMPLO 2

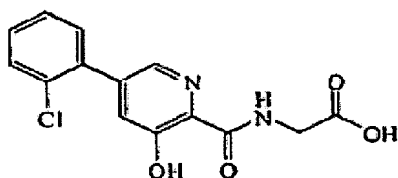
ácido {[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético (7)

Preparação de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético (7): a uma solução de éster metílico de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético, 6, (0,163 g; 0,509 mmol) em THF (5ml) adiciona-se NaOH 1 M (1,5 ml; 1,27 mmol) e a mistura reativa é mexida na temperatura ambiente por 1 hora. A solução é acidificada utilizando-se HCl 1 M (3 ml), o solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido resultante suspenso em CHCl₃:iso-propanol (1:1), filtrado e o filtrado é seco (MgSO₄), filtrado e re-concentrado sob pressão reduzida. O material bruto é triturado com uma pequena quantidade de MeOH para dar 0,10 g (rendimento 64%) do produto desejado como um sólido incolor. ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,31 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,47 (2 H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,30 – 7,65 (4 H, m); 4,07 (2 H, s). CLAE-EM: *m/z* 307 [M+H]⁺.

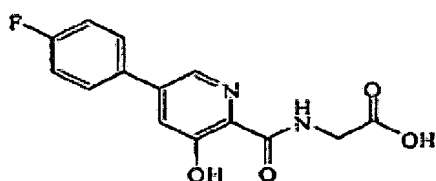
A seguir são dados mais exemplos não limitativos:



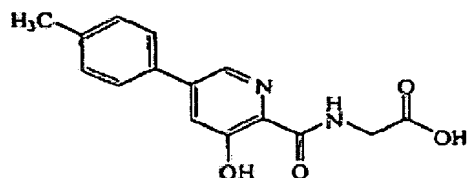
ácido {[5-(4-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-
acético: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,33 (1 H, s); 8,67 (1 H, d, J =
1,5 Hz); 7,61 (2 H, d, J = 8,4 Hz); 7,48 (1 H, d, J = 1,8 Hz); 7,42 (2 H, d, J
5 = 8,4 Hz); 4,06 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



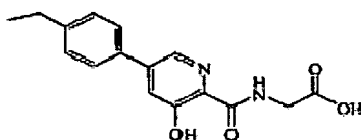
ácido {[5-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-
acético: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,10 (1 H, d, J = 1,8 Hz); 7,40
– 7,56 (1 H, m); 7,09 – 7,40 (4 H, m); 4,07 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 307
10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido {[5-(4-Fluorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-
acético: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,39 (1 H, br s); 9,38 (1
H, t, J = 6,2 Hz); 8,53 (1 H, d, J = 2,1 Hz); 7,91 (2 H, dd, J = 8,8; 5,5 Hz);
15 7,74 (1 H, d, J = 2,1 Hz); 7,38 (2 H, t, J = 8,8 Hz); 4,02 (2 H, d, J = 6,4
Hz). CLAE-EM: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



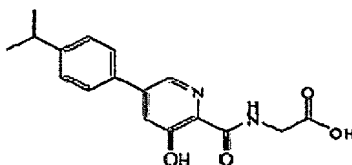
ácido [(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridin-2-carbonil)amino]-acético: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,40 (1 H, s); 7,68 (1 H, s); 7,53 (2 H, d, $J = 8,42$ Hz); 7,26 (2 H, d, $J = 8,05$ Hz); 4,10 (2 H, s); 2,31 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 287 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



5

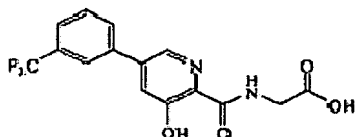
ácido {[5-(4-Etilfenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,40 (1 H, s); 9,35 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,52 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz); 7,76 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,71 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,38 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 2,68 (2 H, q, $J = 7,6$ Hz); 1,22 (3 H, t, $J = 7,5$ Hz). CLAE-EM: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10



ácido {[3-Hidroxi-5-(4-isopropilfenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,40 (1 H, s); 9,36 (1 H, t, $J = 6,2$ Hz); 8,52 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,70 (2 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,76 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,41 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 2,97 (1 H, m, $J = 7,0$ Hz); 1,25 (6 H, d, $J = 7,0$ Hz). CLAE-EM: m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

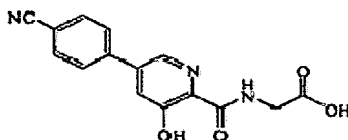
15



ácido {[3-Hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)piridin-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,42 (1 H, br s); 9,41 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz); 8,61 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,10 – 8,22 (2

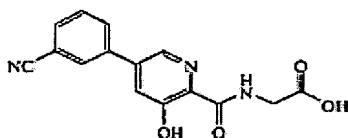
20

H, m); 7,88 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,73 – 7,86 (2 H, m); 4,03 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 341 $[M+H]^+$.

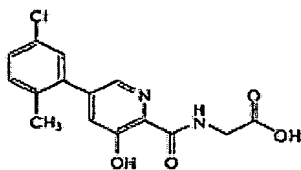


ácido {[5-(4-Cianofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-

5 acético: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,38 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,75 – 7,83 (4 H, m); 7,56 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,10 – 8,22 (2 H, m); 7,88 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,73 – 7,86 (2 H, m); 4,06 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 298 $[M+H]^+$.



10 ácido {[5-(3-Cianofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-
acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,40 (1 H, s); 9,40 (1 H, t, $J = 6,17$ Hz); 8,59 (1 H, d, $J = 1,71$ Hz); 8,37 (1 H, s); 8,19 (1 H, d, $J = 7,77$ Hz); 7,93 (1 H, d, $J = 7,88$ Hz); 7,86 (1 H, d, $J = 1,94$ Hz); 7,73 (1 H, d, $J = 7,77$ Hz); 4,00 (2 H, d, $J = 6,17$ Hz). CLAE-EM: m/z 298 $[M+H]^+$.

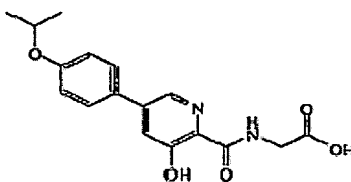


15

ácido {[5-(5-Cloro-2metilfenil)-3-hidroxi-piridina-2-

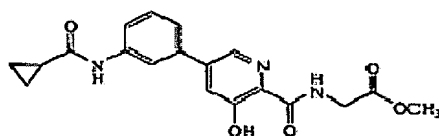
carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,35 (1 H, br s); 9,34 (1 H, t, $J = 6,0$ Hz); 8,17 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,47 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,33 – 7,45 (3 H, m); 3,95 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz); 2,22 (3 H, s).

20 CLAE-EM: m/z 321 $[M+H]^+$.



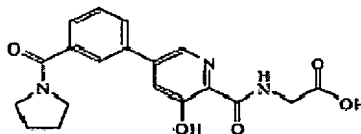
ácido {[3-Hidroxi-5-(4-isopropoxifenil)piridina-2-

carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,36 (1 H, br s); 9,35 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 8,50 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,71 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,27 – 7,46 (3 H, m); 7,02 (2 H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,70 – 4,85 (1 H, m); 4,01 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 1,29 (6 H, d, $J = 5,9$ Hz). CLAE-EM: m/z 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



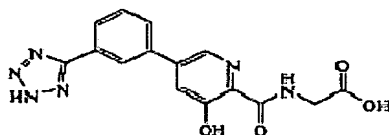
ácido ({5-[3-(Ciclopropanocarbonilamino)fenil]-3-hidroxi-

piridina-2-carbonil}-amino)-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, br s); 10,39 (1 H, s); 9,37 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,43 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,97 (1 H, s); 7,64 – 7,71 (1 H, m); 7,60 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,41 – 7,49 (2 H, m); 3,99 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 1,73 – 1,86 (1 H, m); 0,74 – 0,84 (4 H, m). CLAE-EM: m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



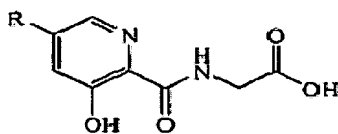
ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil]-piridina-

2-carbonil}amino)-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s); 9,38 (1 H, t, $J = 6,3$ Hz); 8,55 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,88 – 7,94 (2 H, m); 7,77 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,56 – 7,63 (2 H, m); 4,01 (2 H, d, $J = 6,0$ Hz); 3,41 – 3,54 (4 H, m); 1,76 – 1,96 (4 H, m). CLAE-EM: m/z 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)fenil]-piridina-2-carbonil}amino)-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,40 (1 H, s); 9,51 (1 H, br s); 8,50 (1 H, s); 8,20 (1 H, s); 7,94 (1 H, d, $J = 1,5$ Hz); 7,88 – 7,99 (1 H, m); 7,72 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,34 – 7,53 (1 H, m); 7,48 (2 H, d, $J = 2,2$ Hz); 7,00 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 6,38 (1 H, br s); 3,54 (2 H, br s). CLAE-EM: m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O quarto aspecto da Categoria I da presente divulgação abrange os compostos que tenham a fórmula:



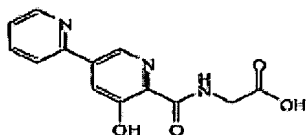
na qual as unidades R são heteroarilas substituídas ou não substituídas. Exemplos não limitativos dessas unidades R são listados na Tabela IV abaixo:

Tabela IV

n°	R	n°	R
115	piridin-2-il	124	tiazol-2-il
116	piridin-3-il	125	tiazol-4-il
117	piridin-4-il	126	1,2,3,4-tetrazol-5-il
118	pirimidin-2-il	127	[1,2,4]triazol-5-il
119	pirimidin-4-il	128	imidazol-2-il
120	pirimidin-5-il	129	furan-2-il
121	isoquinolin-1-il	130	furan-3-il
122	isoquinolin-3-il	131	tiofeno-2-il

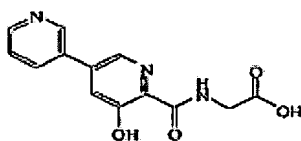
123	isoquinolin-4-il	132	tiofeno-3-il
-----	------------------	-----	--------------

Os compostos que abrangem o quarto aspecto da Categoria I da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema II e descrito no Exemplo 2 daqui, começando-se com compostos que sejam membros do primeiro e do segundo aspecto da Categoria I. A seguir são dados Exemplos não limitativos de compostos abrangidos pelo quarto aspecto da Categoria I.



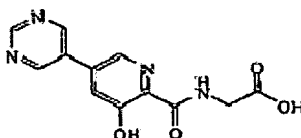
ácido [(5'-Hidroxi-[2,3']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-

acético: ^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,45 (1 H, s); 9,45 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,91 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,73 – 8,79 (1 H, m); 8,20 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz); 8,07 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 8,01 (1 H, dt, $J = 7,8; 1,8$ Hz); 7,52 (1 H, ddd, $J = 7,5; 4,8; 0,9$ Hz); 4,01 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

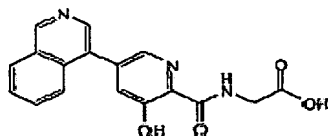


ácido [(5-Hidroxi-[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-acético:

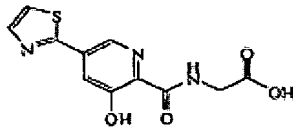
^1H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,44 (1 H, br s); 9,46 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 9,30 (1 H, s); 8,86 (1 H, d, $J = 5,3$ Hz); 8,76 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz); 8,67 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,92 – 8,00 (2 H, m); 4,02 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz); 4,01 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



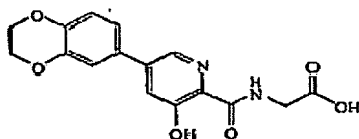
ácido [(3-Hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,45 (1 H, br s); 9,45 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 9,27 – 9,33 (3 H, m); 8,67 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,97 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 4,02 (2 H, d, $J = 6,2$ Hz). CLAE-EM: m/z 275 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido [(3-Hidroxi-5-isoquinolin-4-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,53 (1 H, br s); 9,83 (1 H, s); 9,52 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,71 (1 H, s); 8,54 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz); 8,38 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz); 7,92 – 8,13 (3 H, m); 7,73 (1 H, d, $J = 1,7$ Hz); 4,04 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 324 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



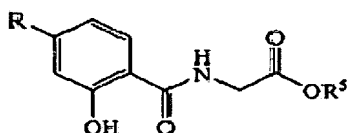
ácido [(3-Hidroxi-5-tiazol-2-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,50 (1 H, s); 9,46 (1 H, t, $J = 1,8$ Hz); 8,07 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz); 8,00 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz); 7,90 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 4,00 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 280 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido {[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,83 (1 H, br s); 12,32 (1 H, s); 9,31 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz); 8,46 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,64 (1 H, d, $J = 1,9$ Hz); 7,37 (1 H, d, $J = 2,2$ Hz); 7,28 –

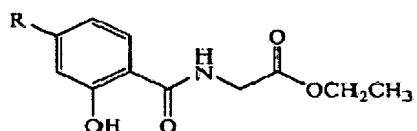
7,34 (1 H, m); 6,98 (1 H, d, $J = 8,5$ Hz); 4,29 (4 H, s); 3,99 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 280 $[M+H]^+$.

A Categoria II da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



5

sendo que o primeiro aspecto abrange compostos que têm a fórmula:



onde as unidades R são fenil substituído ou não substituído.

10 Exemplos não limitativos dessas unidades R são listados na Tabela V aqui abaixo.

Tabela V

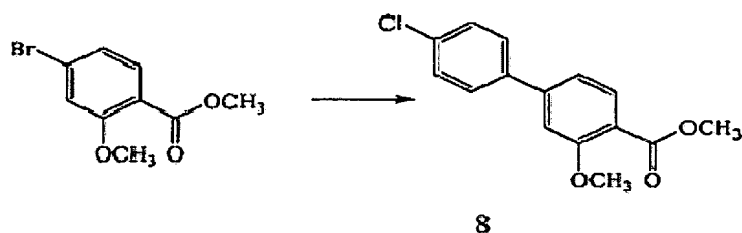
n°	R	n°	R
133	2-fluorofenil	157	2-carbamoilfenil
134	3-fluorofenil	158	3-carbamoilfenil
135	4-fluorofenil	159	4-carbamoilfenil
136	2-clorofenil	160	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
137	3-clorofenil	161	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
138	4-clorofenil	162	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
139	2-cianofenil	163	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
140	3-cianofenil	164	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
141	4-cianofenil	165	4-(azetidina-1-carbonil)fenil
142	2-metilfenil	166	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil

143	3-metilfenil	167	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
144	4-metilfenil	168	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
145	2-etilfenil	169	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
146	3-etilfenil	170	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
147	4-etilfenil	171	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
148	2-metoxifenil	172	2-(acetilamino)fenil
149	3-metoxifenil	173	3-(acetilamino)fenil
150	4-metoxifenil	174	4-(acetilamino)fenil
151	2-etoxifenil	175	2-(etanocarbonilamino)fenil
152	3-etoxifenil	176	3-(etanocarbonilamino)fenil
153	4-etoxifenil	177	4-(etanocarbonilamino)fenil
154	2- <i>iso</i> -propoxifenil	178	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
155	3- <i>iso</i> -propoxifenil	179	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
156	4- <i>iso</i> -propoxifenil	180	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

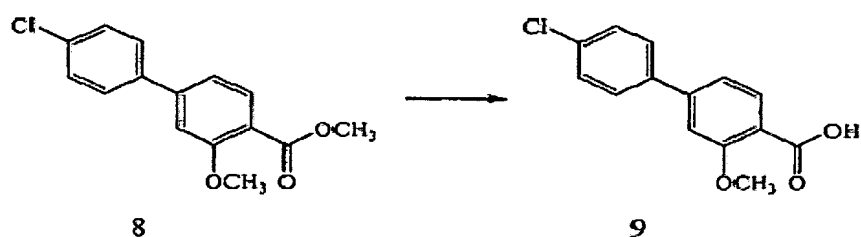
Os compostos que abrangem o primeiro aspecto da Categoria II da presente divulgação podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema V e descrito no Exemplo 3 abaixo.

5

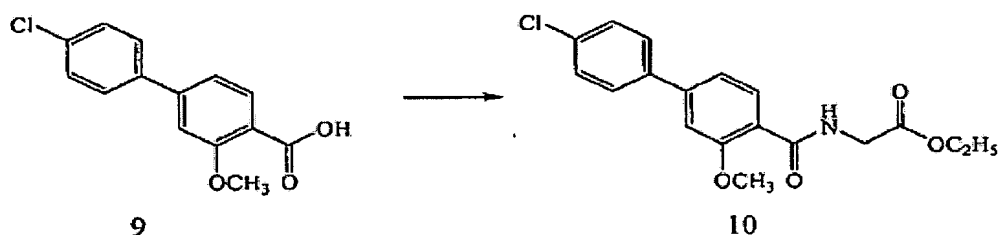
Esquema V



Reagentes e condições: (a) ácido 4-clorofenil borônico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano/MeOH; 80°C, 3 horas



Reagentes e condições: (b) ácido 4-clorofenil borônico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄,



Reagentes e condições: (c) éster etílico de glicina HCl, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF,
CH₂Cl₂; ta, 16 horas.

Exemplo 3

éster etílico de ácido [(4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (10)

10 *Preparação de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (8):* a uma solução desgaseificada de metil 4-bromo-2-metoxibenzoato (0,70 g; 28,6 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) e MeOH (2,5 ml) na temperatura ambiente sob cobertura de nitrogênio, adiciona-se ácido 4-clorofenil borônico (0,536 g; 3,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,233 g; 0,286 mmol) e K₃PO₄ (0,728 g; 3,43 mmol). A suspensão resultante é aquecida até 80°C e mexida por 3 horas, após o que a reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de Celite™. Os sólidos coletados são lavados com MeOH adicional e o filtrado concentrado sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (hexanos:EtOAc gradiente de 6:1 a 4:1) para dar 0,614 g (rendimento 78%) do produto

20 desejado como cristais alaranjados. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm

7,89 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,52 – 7,56 (2 H, m); 7,44 (2 H, t, $J = 8,7$ Hz); 7,17 (1 H, d, $J = 8,0$ Hz); 7,12 (1 H, d, $J = 1,6$ Hz); 3,99 (3 H, s); 3,92 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 277 $[M+H]^+$.

Preparação de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico

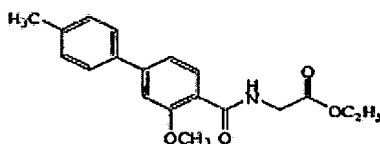
5 (9): a uma solução de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 8, (0,615 g; 2,22 mmol) em THF (20 ml) e H_2O (5 ml) na temperatura ambiente, adiciona-se LiOH (0,932; 22,2 mmol). A suspensão resultante é aquecida para refluxo por 2 horas. A reação é resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é acidificado utilizando-se HCl concentrado e o sólido resultante é coletado por filtração, lavado com H_2O e seco para dar 0,532 g (91%) do produto desejado como um sólido de cor cinza. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 10,69 (1 H, br s); 8,26 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,53 – 7,58 (2 H, m); 7,44 – 7,50 (2 H, m); 7,33 (1 H, dd, $J = 8,1$; 1,6 Hz); 7,20 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz); 4,17 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 263 $[M+H]^+$.

Preparação de éster etílico de ácido [(4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxil)-amino]-acético (10):

a uma solução de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 9, (0,325 g; 1,24 mmol) em CH_2Cl_2 (5 ml) e DMF (1,5 ml) na temperatura ambiente sob N_2 , adiciona-se hidrocloreto de éster etílico de glicina (0,19 g; 1,36 mmol), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,261 g; 1,36 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,033 g; 0,248 mmol) e diisopropiletilamina (DIPEA) (0,432 ml, 2,28 mmol). A suspensão resultante é mexida por 16 horas, após o que a mistura reativa é diluída com EtOAc e lavada com HCl 1M, NaOH 1M e NaCl aquoso saturado. A fase orgânica é separada, seca ($MgSO_4$), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (hexanos:EtOAc 1:1) para dar 0,364 g (rendimento 85%) do produto desejado como um sólido incolor. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,51 (1 H, br s); 8,28 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,53 – 7,57 (2 H, m); 7,42 – 7,46 (2

H, m); 7,27 (1 H, dd, $J = 8,1; 1,6$ Hz); 7,14 (1 H, d, $J = 1,5$ Hz); 4,29 (2 H, d, $J = 4,8$ Hz); 4,28 (2H, q, $J = 7,1$ Hz); 4,09 (3 H, s); 1,34 (3 H, t, $J = 7,2$ Hz). CLAE-EM: m/z 348 $[M+H]^+$.

Um outro exemplo não limitativo inclui o seguinte:

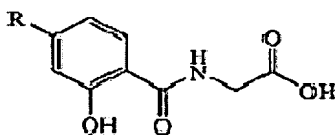


5

éster etílico de ácido [(3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,52 (br s, 1 H); 8,26 (d, $J = 8,14$ Hz, 1 H); 7,53 (d, $J = 8,05$ Hz, 2 H); 7,28 – 7,33 (m, 3 H); 7,17 (d, $J = 1,37$ Hz, 1 H); 4,13 – 4,45 (m, 4 H); 4,08 (s, 3 H); 2,42 (s, 3 H); 1,33 (t, $J = 7,18$ Hz, 3 H). CLAE-EM: m/z 328 $[M+H]^+$.

10

Os compostos da Fórmula (I) também abrangem compostos que tenham a fórmula:



onde as unidades R são fenil substituído ou não substituído.

Exemplos não limitativos dessas unidades R são listadas na Tabela VI abaixo.

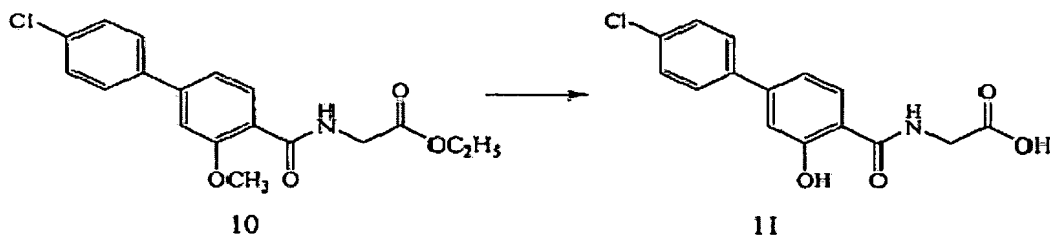
Tabela VI

n°	R	n°	R
181	2-fluorofenil	205	2-carbamoilfenil
182	3-fluorofenil	206	3-carbamoilfenil
183	4-fluorofenil	207	4-carbamoilfenil
184	2-clorofenil	208	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
185	3-clorofenil	209	3-(aziridina-1-carbonil)fenil

n°	R	n°	R
181	2-fluorofenil	205	2-carbamoilfenil
182	3-fluorofenil	206	3-carbamoilfenil
183	4-fluorofenil	207	4-carbamoilfenil
184	2-clorofenil	208	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
185	3-clorofenil	209	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
186	4-clorofenil	210	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
187	2-cianofenil	211	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
188	3-cianofenil	212	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
189	4-cianofenil	213	4-(azetidina-1-carbonil)fenil
190	2-metilfenil	214	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
191	3-metilfenil	215	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
192	4-metilfenil	216	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
193	2-etilfenil	217	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
194	3-etilfenil	218	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
195	4-etilfenil	219	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
196	2-metoxifenil	220	2-(acetilamino)fenil
197	3-metoxifenil	221	3-(acetilamino)fenil
198	4-metoxifenil	222	4-(acetilamino)fenil
199	2-etoxifenil	223	2-(etanocarbonilamino)fenil
200	3-etoxifenil	224	3-(etanocarbonilamino)fenil
201	4-etoxifenil	225	4-(etanocarbonilamino)fenil
202	2- <i>iso</i> -propoxifenil	226	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
203	3- <i>iso</i> -propoxifenil	227	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
204	4- <i>iso</i> -propoxifenil	228	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

Os compostos revelados imediatamente acima podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema VI e descrito no Exemplo 4 abaixo.

Esquema VI



Reagentes e condições: (a) BBr₃, CH₂Cl₂; ta, 3 dias.

EXEMPLO 4

ácido [(4'-Cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético

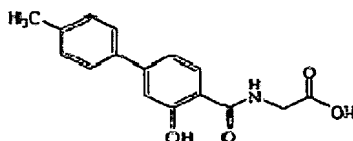
10 (11)

Preparação de ácido [(4'-Cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (11): a uma solução de éster etílico de ácido [(4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético (0,053 g; 0,152 mmol) em CH₂Cl₂ (2 ml) na temperatura ambiente sob nitrogênio, adiciona-se BBr₃ (1,52 ml de uma solução 1M em CH₂Cl₂, 1,52 mmol), em gotas. A mistura resultante é mexida por 3 dias, após o que a reação é extinguida com H₂O (0,5 ml) e então acidificada até pH 1 com HCl concentrado. A mistura é extraída com EtOAc (2 x), a fase orgânica é separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado por CLAE para dar 0,019 g (rendimento 41%) do produto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,41 (1 H, s); 9,19 (1 H, s); 7,96 (1 H, d, *J* = 8,3 Hz); 7,74 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,54 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,21 (1 H, d, *J* = 1,7 Hz); 7,26 (1 H, dd, *J* = 8,3; 1,8 Hz); 3,99 (2 H, d, *J* = 5,5 Hz). CLAE-EM: *m/z* 306 [M+H]⁺.

15

20

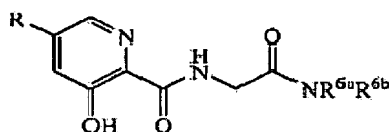
A seguir é dado um exemplo não limitativo do segundo aspecto da Categoria II da presente divulgação.



ácido [(3-Hidroxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético:

5 ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,37 (1 H, s); 9,17 (1 H, s); 7,94 (1 H, d, $J = 8,32$ Hz); 7,60 (2 H, d, $J = 8,14$ Hz); 7,29 (2 H, d, $J = 7,96$ Hz); 7,22 (1 H, dd, $J = 8,32$; 1,83 Hz); 7,18 (1 H, d, $J = 1,74$ Hz); 4,00 (2 H, d, $J = 5,67$ Hz); 2,35 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 A Categoria III da presente divulgação se refere a compostos que tenham a fórmula:



cujos exemplos não limitativos de R, R^{6a} e R^{6b} são aqui descritos abaixo na Tabela VII.

Tabela VII

n°	R	R^{6a}	R^{6b}
229	2-fluorofenil	-H	-H
230	3-fluorofenil	-H	-H
231	4-fluorofenil	-H	-H
232	2-clorofenil	-H	-H
233	3-clorofenil	-H	-H
234	4-clorofenil	-H	-H
235	2-metilfenil	-H	-H

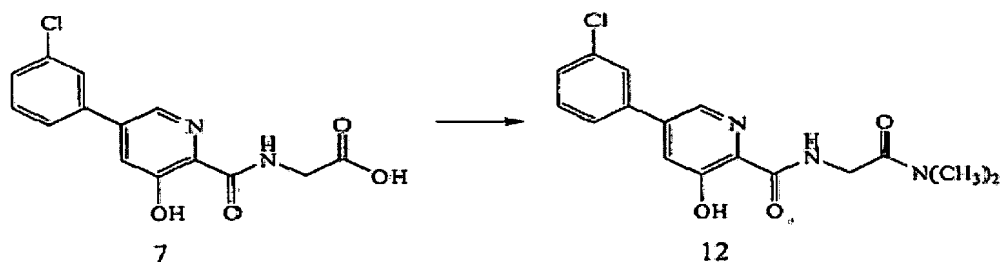
236	3-metilfenil	-H	-H
237	4-metilfenil	-H	-H
238	2-fluorofenil	-CH ₃	-H
239	3-fluorofenil	-CH ₃	-H
240	4-fluorofenil	-CH ₃	-H
241	2-clorofenil	-CH ₃	-H
242	3-clorofenil	-CH ₃	-H
243	4-clorofenil	-CH ₃	-H
244	2-metilfenil	-CH ₃	-H
245	3-metilfenil	-CH ₃	-H
246	4-metilfenil	-CH ₃	-H
247	2-fluorofenil	-CH ₃	-CH ₃
248	3-fluorofenil	-CH ₃	-CH ₃
249	4-fluorofenil	-CH ₃	-CH ₃
250	2-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃
251	3-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃
252	4-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃
253	2-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃
254	3-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃
255	4-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃
256	2-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
257	3-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
258	4-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
259	2-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
260	3-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H
261	4-clorofenil	-CH ₂ CH ₃	-H

262	2-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H
263	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H
264	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₃	-H

Os compostos que são abrangidos dentro da Categoria III da presente divulgação podem ser preparados pelos procedimentos delineados abaixo nos Esquemas VII e VIII e descritos nos Exemplos 5 e 6.

5

Esquema VII



Reagentes e condições: (a)

EXEMPLO 5

10

5-(3-Clorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida (12)

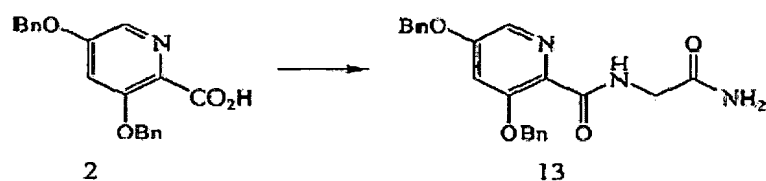
15

Preparação de 5-(3-Clorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida (12): a uma solução de ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético, 7, (0,043 g; 0,139 mmol) em DMF (2 ml) a 0°C sob N₂, adiciona-se diisopropiletilamina (0,072 ml; 0,42 mmol), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,040 g; 0,21 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,002 g; 0,014 mmol). A mistura resultante é mexida por 5 minutos antes da adição de dimetilamina (0,10 ml de uma solução 2M em THF, 0,21 mmol). A reação é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e mexida por 3 dias. A reação é diluída com EtOAc, lavada com

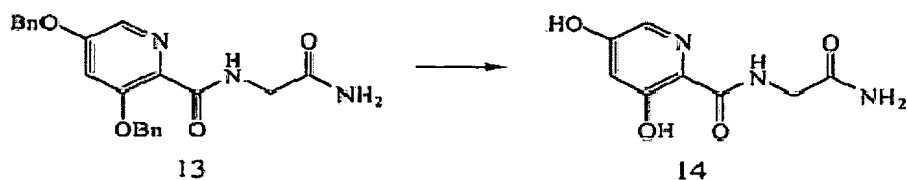
20

H₂O, e saturada com NaCl. A fase orgânica é seca (MgSO₄), filtrada, concentrada sob pressão reduzida, e o material bruto é purificado sobre sílica (EtOAc) para dar 0,20 g (rendimento 43%) do produto desejado como um sólido incolor. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,90 (1 H, s); 8,83 (1 H, t, *J* = 4,6 Hz); 8,25 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,51 (1 H, m); 7,31 – 7,44 (4 H, m); 4,19 (2 H, d, *J* = 4,6 Hz); 2,99 (3 H, s); 2,98 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 334 [M+H]⁺.

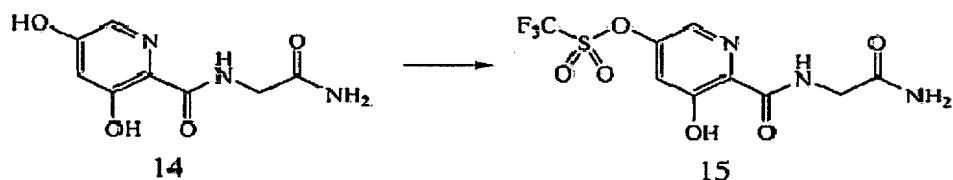
Esquema VIII



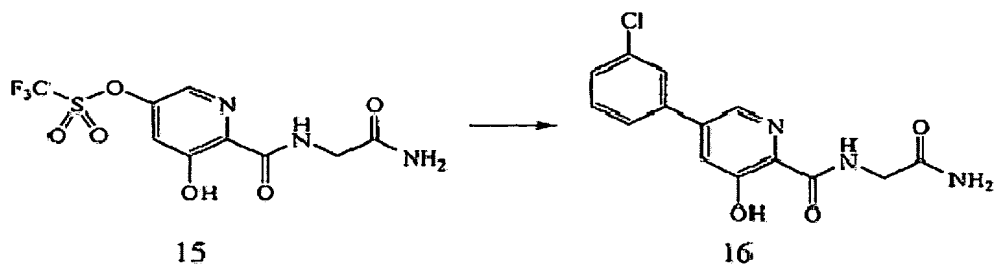
10 Reagentes e condições: (a) 2-aminoacetamida HCl, EDCI, HOBT, DMF; 0°C até t.a., 3 dias



Reagentes e condições: (b) H₂: Pd/C, MeOH, t.a., 22 horas



15 Reagentes e condições: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; t.a., 24 horas



Condições e reagentes: (d) ácido 3-clorofenilborônico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano;
85°C, 48 horas

EXEMPLO 6

5 ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico
carbamoilmetil-amida (16)

Preparação de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil amida (13): a uma solução de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico, 2, (1,00 g; 2,99 mmol) em DMF (20 ml) na
10 temperatura ambiente sob N₂, adiciona-se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,0925 g; 5,97 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,806 g; 5,97 mmol). A solução resultante é mexida por 15 minutos e então hidrocloreto de 2-aminoacetamida (0,66 g; 5,97 mmol) e diisopropiletilamina (1,56 ml; 8,96 mmol) são adicionados. Após 3 dias, a
15 mistura reativa é concentrada sob pressão reduzida e H₂O é adicionada. O sólido formado é coletado por filtração e é lavado com água para dar 0,598 g (rendimento 51%) do produto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,39 (1 H, t, *J* = 5,6 Hz); 8,01 (1 H, d, *J* = 2,2 Hz); 7,28 – 7,56 (12 H, m); 7,11 (1 H, br s); 5,26 (2 H, s); 5,25 (2 H, s);
20 3,81 (2 H, d, *J* = 5,6 Hz). CLAE-EM: *m/z* 392 [M+H]⁺.

Preparação de ácido 3,5-dihidroxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil amida (14): uma solução de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil-amida, 13, (0,598 g; 1,54 mmol) em
25 EtOH (100 ml) contendo Pd/C 10% (0,120 g) é mexida sob uma atmosfera de H₂ por 22 horas. A solução reativa é filtrada através de Celite™ e os sólidos coletados são lavados com MeOH quente. O filtrado e os lavados combinados são concentrados sob pressão reduzida para dar 0,32 g (rendimento 99%) do produto sólido cor de creme desejado. ¹H RMN (400

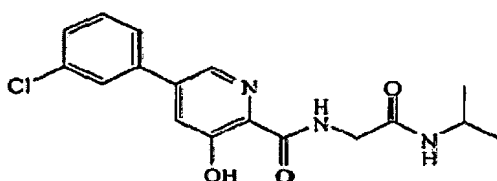
MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,42 (1 H, s); 10,84 (1 H, br s); 8,75 (1 H, t, $J = 5,8$ Hz); 7,75 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz); 7,47 (1 H, br s); 7,13 (1 H, br s); 6,67 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz); 3,85 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz). CLAE-EM: m/z 212 $[M+H]^+$.

Preparação de ácido trifluorometanossulfônico 6-(carbamoilmetil-carbamoil)-5-hidroxi-piridin-3-il éster (15): a uma
 5 solução de ácido 3,5-dihidroxipiridina-2-carboxílico carbamoilmetil-amida, 14, (0,30 g; 1,42 mmol) em MeOH (10 ml) e DMF (5 ml) a 0°C sob N₂, adiciona-se diisopropiletilamina (0,247 ml; 1,42 mmol) seguida por N-feniltrifluorometanossulfonamida (0,508 g; 1,42 mmol). A mistura
 10 resultante é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e a agitação é continuada por 24 horas. O solvente é então removido sob pressão reduzida e o material bruto é purificado sobre sílica (MeOH:CH₂Cl₂ 2%) para dar 0,404 g (rendimento 83%) do produto desejado como um sólido amarelo pálido. ¹H RMN (250 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,85 (1 H, br s); 9,28 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 8,41 (1 H, d, $J = 2,3$ Hz); 7,85 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz); 7,52 (1
 15 H, br s); 7,18 (1 H, br s); 3,88 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz). CLAE-EM: m/z 344 $[M+H]^+$.

Preparação de ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil-amida (16): a uma solução desgaseificada de
 20 ácido trifluorometanossulfônico 6-(carbamoilmetil-carbamoil)-5-hidroxi-piridin-3-il-éster, 15, (0,20 g; 0,58 mmol) em 1,4-dioxano (3,5 ml) na temperatura ambiente sob N₂, adiciona-se ácido 3-clorofenil borônico (0,109 g; 0,70 mmol); K₃PO₄ (0,148 g; 0,70 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,048 g; 0,06 mmol). A suspensão resultante é aquecida até 90°C em um tubo
 25 vedado por 22 horas. A reação é resfriada até a temperatura ambiente e ácido 3-clorofenilborônico (0,055 g; 0,35 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,048 g; 0,06 mmol) adicionais são adicionados e a reação é reaquecida até 90°C por 22 horas adicionais. Após resfriamento, a solução reativa é filtrada através de Celite™ e os sólidos coletados são lavados com MeOH adicional. O

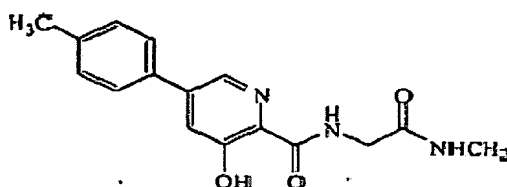
filtrado e as lavagens são concentradas sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em CH_2Cl_2 e lavado com ácido nítrico 10%. A camada orgânica é seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado sobre sílica ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 2%) para dar 0,033 g (rendimento 18%) do produto desejado como um sólido incolor. ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12,46 (1 H, s); 9,17 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 8,55 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,93 (1 H, d, $J = 0,9$ Hz); 7,75 – 7,84 (2 H, m); 7,49 – 7,60 (3 H, m); 7,18 (1 H, s); 3,91 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz). CLAE-EM: m/z 306 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos abrangidos dentro da Categoria III da presente divulgação.



ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico

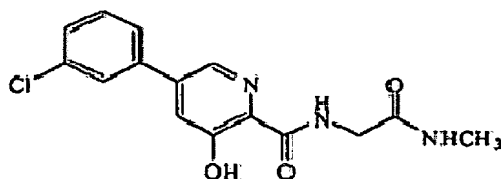
(isopropilcarbamoil-metil)-amida: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,60 (1 H, t, $J = 6,4$ Hz); 8,25 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,50 – 7,53 (1 H, m); 7,44 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,35 – 7,43 (3 H, m); 5,69 (1 H, br s); 4,04 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz); 3,41 (1 H, q, $J = 7,0$ Hz); 1,13 (6 H, d, $J = 6,6$ Hz). CLAE-EM: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido 3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carboxílico

(metilcarbamoil-metil)-amida: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,90 (1 H, s); 8,47 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 8,25 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,33 – 7,56 (3 H,

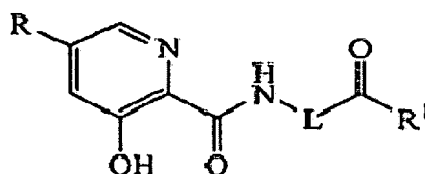
m); 7,12 – 7,31 (2 H, m); 6,07 (1 H, br s); 3,90 – 4,24 (2 H, m); 2,66 – 2,98 (3 H, m); 2,35 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 300 $[M+H]^+$.



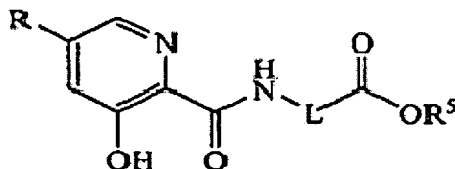
ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico

5 (metilcarbamoil-metil)-amida: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,79 (1 H, br s); 8,55 (1 H, br s); 8,31 (1 H, s); 7,60 (1 H, s); 7,41 – 7,53 (4 H, m); 6,01 (1 H, br s); 4,15 (2 H, d, $J = 5,8$ Hz); 2,90 (3 H, d, $J = 4,7$ Hz). CLAE-EM: m/z 320 $[M+H]^+$.

A Categoria IV da presente divulgação se refere a compostos
10 que têm a fórmula:



da qual o primeiro aspecto se refere aos compostos que tenham
a fórmula:



15 exemplos não limitativos de unidades R, R^5 e L são descritos
adiante na Tabela VIII abaixo:

Tabela VIII

n°	R^5	R	L
265	-H	2-fluorofenil	$-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$

266	-H	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
267	-H	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
268	-H	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
269	-H	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
270	-H	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
271	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
272	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
273	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
274	-CH ₃	2-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
275	-CH ₃	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
276	-CH ₃	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
277	-CH ₃	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
278	-CH ₃	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
279	-CH ₃	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
280	-CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
281	-CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
282	-CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
283	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
284	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
285	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
286	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
287	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
288	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
289	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
290	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
291	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -

292	-H	2-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
293	-H	3-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
294	-H	4-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
295	-H	2-clorofenil	-CH(CH ₃)-
296	-H	3-clorofenil	-CH(CH ₃)-
297	-H	4-clorofenil	-CH(CH ₃)-
298	-H	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
299	-H	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
300	-H	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
301	-CH ₃	2-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
302	-CH ₃	3-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
303	-CH ₃	4-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
304	-CH ₃	2-clorofenil	-CH(CH ₃)-
305	-CH ₃	3-clorofenil	-CH(CH ₃)-
306	-CH ₃	4-clorofenil	-CH(CH ₃)-
307	-CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
308	-CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
309	-CH ₃	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
310	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
311	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
312	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
313	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenil	-CH(CH ₃)-
314	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenil	-CH(CH ₃)-
315	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenil	-CH(CH ₃)-
316	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
317	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-

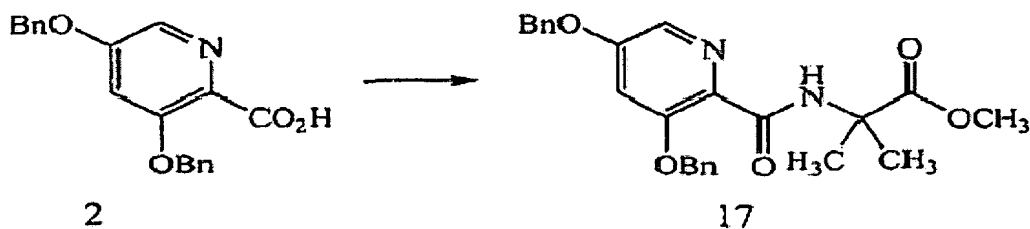
318	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-metilfenil	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$
319	$-\text{H}$	2-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
320	$-\text{H}$	3-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
321	$-\text{H}$	4-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
322	$-\text{H}$	2-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
323	$-\text{H}$	3-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
324	$-\text{H}$	4-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
325	$-\text{H}$	2-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
326	$-\text{H}$	3-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
327	$-\text{H}$	4-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
328	$-\text{CH}_3$	2-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
329	$-\text{CH}_3$	3-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
330	$-\text{CH}_3$	4-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
331	$-\text{CH}_3$	2-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
332	$-\text{CH}_3$	3-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
333	$-\text{CH}_3$	4-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
334	$-\text{CH}_3$	2-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
335	$-\text{CH}_3$	3-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
336	$-\text{CH}_3$	4-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
337	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
338	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
339	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-fluorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
340	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
341	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
342	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-clorofenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
343	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$	2-metilfenil	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

344	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -
345	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₂ -

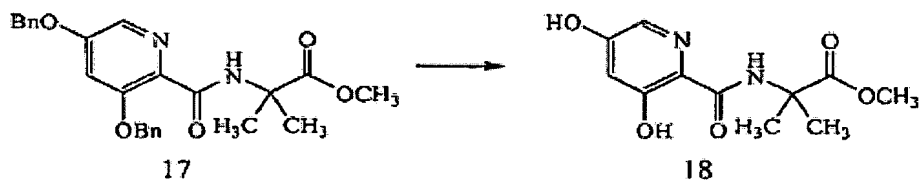
Os compostos descritos imediatamente acima nos quais R5 é alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica podem ser preparados pelos procedimentos delineados abaixo no Esquema IX e descritos no Exemplo

5 7.

Esquema IX

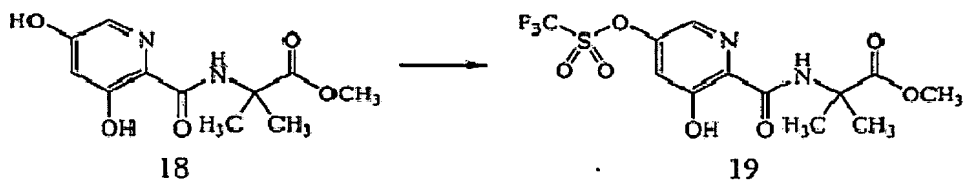


Reagentes e condições: (a) éster metílico de ácido 2-amino-2-metilpropionico, EDCI, HOBT, DMF; de 0°C a t.a., 3 dias

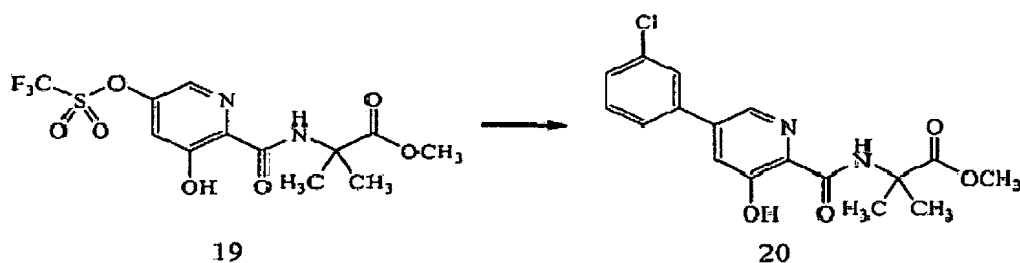


10

Reagentes e condições: (b) H₂: Pd/C, MeOH, t.a., 22 horas



Reagentes e condições: (c) (CF₃SO₂)₂NC₆H₅, MeOH; t.a., 24 horas



Reagentes e condições: (d) ácido 3-clorofenilborônico, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, dioxano;
85°C, 48 horas

EXEMPLO 7

éster metílico de ácido 2-{{5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico (20)

Preparação de éster metílico de ácido 2-[(3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (17): a uma solução de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico, 2, (1,0 g; 2,99 mmol) em DMF (20 ml) na temperatura ambiente sob N₂, adiciona-se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,925 g; 5,97 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,806 g; 5,97 mmol). A mistura é mexida por 15 minutos, após o que ácido α-aminoisobutírico (0,917 g; 5,97 mmol) e diisopropiletil-amina (DIPEA) (1,56 ml; 8,96 mmol) são adicionados. A solução resultante é mexida na temperatura ambiente por 16 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo marrom resultante é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano 1:1) para dar 0,58 g (rendimento 45%) do composto desejado como um sólido incolor. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,13 (1 H, s); 8,02 (1 H, d, J = 2,3 Hz); 7,31 – 7,48 (10 H, m); 6,90 (1 H, d, J = 2,3 Hz); 5,19 (2 H, s); 5,10 (2 H, s); 3,74 (3 H, s); 1,58 (6 H, s). CLAE-EM: m/z 435 [M+H]⁺.

Preparação de éster metílico de ácido 2-[(3,5-dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-2-metil-propiónico (18): uma solução de éster metílico de ácido 2-[(3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonil)-amino]-2-

metilpropionico, 17, (0,58 g; 1,34 mmol) em MeOH (100 ml) contendo Pd/C 10% (0,116 g) é mexida sob uma atmosfera de H₂ por 22 horas. A solução reativa é filtrada através de Celite™ e os sólidos coletados são lavados com MeOH quente. O filtrado e as lavagens combinadas são concentradas sob pressão reduzida para dar 0,321 g (rendimento 94%) do composto desejado como um sólido de cor cinza. ¹H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 7,67 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 6,58 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 3,69 (3 H, s); 1,56 (6 H, s). CLAE-EM: *m/z* 255 [M+H]⁺.

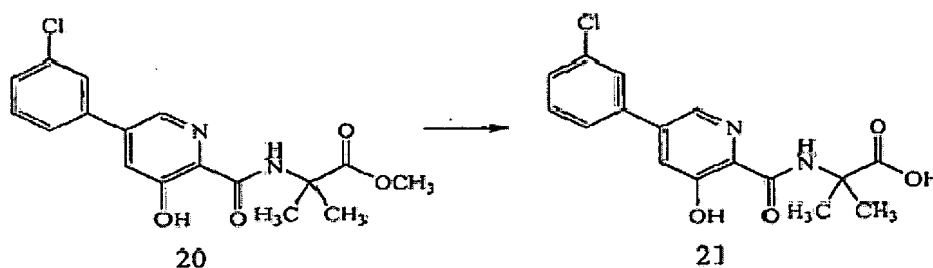
Preparação de éster metílico de ácido 2-[(3-hidroxi-5-trifluorometanossulfonilo)-piridina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionico (19): a uma solução éster metílico de ácido 2-[(3,5-dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-2-metil-propionico, 18, (0,312 g; 1,23 mmol) em MeOH (10 ml) contendo diisopropiletilamina (0,214 ml; 1,23 mmol) a 0°C sob N₂, adiciona-se N-feniltrifluorometanossulfonamida (0,439 g; 1,23 mmol). A reação é aquecida lentamente até a temperatura ambiente e mexida por 40 horas. O solvente é removido sob pressão reduzida e o óleo bruto restante é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano 1:9) para dar 0,170 g (rendimento 36%) do composto desejado como um óleo amarelo. ¹H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,85 (1 H, b s); 8,19 (1 H, d, *J* = 2,4 Hz); 7,46 (1 H, d, *J* = 2,3 Hz); 3,74 (3 H, s); 1,63 (6 H, s). CLAE-EM: *m/z* 387 [M+H]⁺.

Preparação de éster metílico de ácido 2{[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propionico (20): a uma solução degaseificada de éster metílico de ácido 2-[(3-hidroxi-5-trifluorometanossulfonilo)-piridina-2-carbonil]-amino]-2-metil-propionico, 19, (0,17 g; 0,44 mmol) em 1,4-dioxano (3 ml) na temperatura ambiente sob N₂, adiciona-se ácido 3-clorofenil borônico (0,082 g; 0,53 mmol), K₃PO₄ (0,112 g; 0,53 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (0,036 g; 0,04 mmol). A suspensão resultante é aquecida até 85°C em um tubo vedado por 20 horas.

Após resfriamento, a solução reativa é filtrada através de Celite™ e os sólidos coletados são lavados com MeOH adicional. O filtrado e as lavagens são concentrados sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em CH₂Cl₂ e lavado com ácido cítrico 10%. A camada orgânica é seca (Na₂SO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano 1:4) para dar 0,112 g (rendimento 73%) do composto desejado como um óleo incolor. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,83 (1 H, br s); 8,29 (1 H, br s); 8,10 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz); 7,40 (1 H, m); 7,08 – 7,34 (4 H, m); 3,65 (3 H, s); 1,55 (6 H, s). CLAE-EM: *m/z* 349 [M+H]⁺.

Os compostos da Fórmula (I) nos quais R⁵ é hidrogênio podem ser preparados pelos procedimentos delineados e descritos abaixo no Esquema X e no Exemplo 8.

Esquema X



Reagentes e condições: (a) LiOH, THF/H₂O; t.a., 3 dias

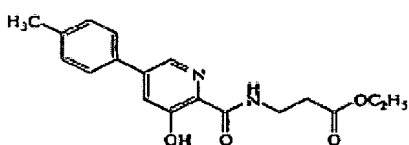
EXEMPLO 8

ácido 2-{{[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiãoico (21)

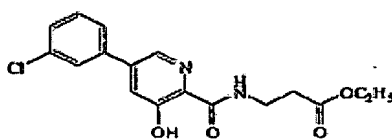
Preparação de ácido 2-{{[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiãoico (21): a uma solução de éster metílico de ácido 2{{[5-(3-cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiãoico, 20, (0,082 g; 0,24 mmol) em THF (4 ml),

adiciona-se LiOH (0,024 g; 0,98 mmol) e H₂O (1 ml), e a solução resultante é mexida por 3 dias na temperatura ambiente. O solvente é removido sob pressão reduzida e o sólido amarelo pálido restante é então acidificado com HCl 1M até que o pH seja de aproximadamente 1, e a
 5 solução é extraída duas vezes com EtOAc. As fases orgânicas são combinadas, secas (Na₂SO₄), filtradas e concentradas sob pressão reduzida para dar 0,064 g (rendimento 81%) do composto desejado como um sólido branco. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,99 (1 H, br s); 12,25 (1 H, s); 9,05 (1 H, s); 8,53 (1 H, d, *J* = 2,0 Hz); 7,91 (1 H, s); 7,74 – 7,83 (2
 10 H, m); 1,58 (6 H, s). CLAE-EM: *m/z* 335 [M+H]⁺.

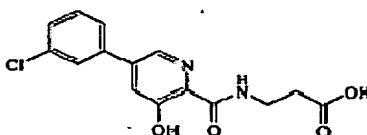
Outros exemplos não limitativos incluem os seguintes:



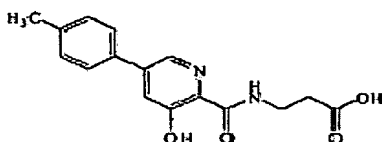
éster etílico de ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,12 (1
 15 H, s); 8,44 (1 H, t, *J* = 5,9 Hz); 8,31 (1 H, d, *J* = 1,8 Hz); 7,44 – 7,55 (3 H, m); 7,30 (2 H, d, *J* = 6,2 Hz); 2,43 (3 H, s); 1,30 (3 H, t, *J* = 7,2 Hz). CLAE-EM: *m/z* 329 [M+H]⁺.



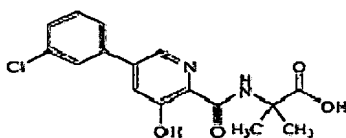
éster etílico de ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(3-clorofenil)-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,16 (1
 20 H, s); 8,45 (1 H, t, *J* = 5,7 Hz); 8,25 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz); 7,55 (1 H, s); 7,37 – 7,47 (4 H, m); 4,20 (2 H, q, *J* = 7,1 Hz); 3,75 (2 H, q, *J* = 6,3 Hz); 2,68 (2 H, t, *J* = 6,2 Hz); 1,28 (3 H, t, *J* = 7,1 Hz). CLAE-EM: *m/z* 349 [M+H]⁺.



ácido 3-{[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-propiônico: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,63 (1 H, br s); 12,37 (1 H, br s); 9,20 (1 H, t, $J = 5,6$ Hz); 8,50 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,91 (1 H, s); 7,72 – 7,84 (2 H, m); 7,54 (2 H, m); 3,54 (2 H, q, $J = 6,8$ Hz); 2,58 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz). CLAE-EM: m/z 321 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

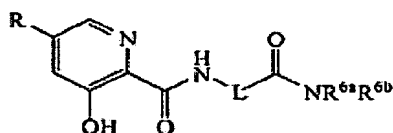


ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]-propiônico: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,59 (1 H, br s); 9,15 (1 H, t, $J = 5,9$ Hz); 8,46 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,70 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,66 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,33 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz); 3,54 (2 H, q, $J = 6,7$ Hz); 2,57 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz); 2,36 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido 3-{[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiônico: ^1H RMN (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 12,63 (1 H, br s); 12,99 (1 H, br s); 12,25 (1 H, s); 9,05 (1 H, s); 8,53 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz); 7,91 (1 H, s); 7,74 – 7,83 (2 H, m); 7,51 – 7,58 (2 H, m); 1,58 (6 H, s). CLAE-EM: m/z 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O segundo aspecto da Categoria IV se refere a compostos que têm a fórmula:



onde exemplos não limitativos de R, R^{6a}, R^{6b} e L são descritos abaixo na Tabela IX.

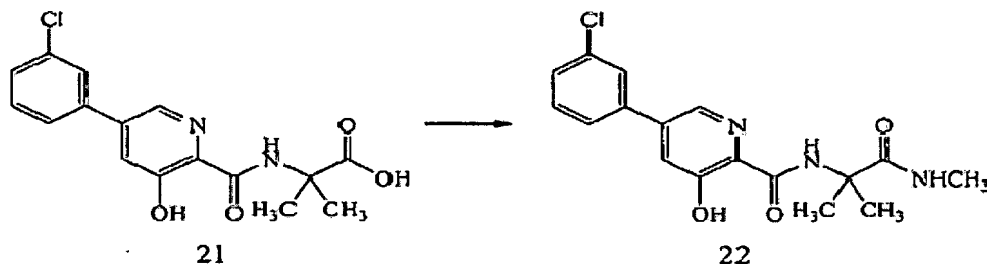
Tabela IX

n°	R ^{6a}	R ^{6b}	R	L
346	-H	-H	2-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
347	-H	-H	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
348	-H	-H	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
349	-H	-H	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
350	-H	-H	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
351	-H	-H	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
352	-H	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
353	-H	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
354	-H	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
355	-CH ₃	-H	2-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
356	-CH ₃	-H	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
357	-CH ₃	-H	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
358	-CH ₃	-H	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
359	-CH ₃	-H	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
360	-CH ₃	-H	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
361	-CH ₃	-H	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
362	-CH ₃	-H	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
363	-CH ₃	-H	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
364	-CH ₃	-CH ₃	2-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -

365	-CH ₃	-CH ₃	3-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
366	-CH ₃	-CH ₃	4-fluorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
367	-CH ₃	-CH ₃	2-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
368	-CH ₃	-CH ₃	3-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
369	-CH ₃	-CH ₃	4-clorofenil	-C(CH ₃) ₂ -
370	-CH ₃	-CH ₃	2-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
371	-CH ₃	-CH ₃	3-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
372	-CH ₃	-CH ₃	4-metilfenil	-C(CH ₃) ₂ -
373	-CH ₂ CH ₃	-H	2-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
374	-CH ₂ CH ₃	-H	3-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
375	-CH ₂ CH ₃	-H	4-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
376	-CH ₂ CH ₃	-H	2-clorofenil	-CH(CH ₃)-
377	-CH ₂ CH ₃	-H	3-clorofenil	-CH(CH ₃)-
378	-CH ₂ CH ₃	-H	4-clorofenil	-CH(CH ₃)-
379	-CH ₂ CH ₃	-H	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
380	-CH ₂ CH ₃	-H	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
381	-CH ₂ CH ₃	-H	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-
382	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
383	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
384	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-fluorofenil	-CH(CH ₃)-
385	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-clorofenil	-CH(CH ₃)-
386	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-clorofenil	-CH(CH ₃)-
387	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-clorofenil	-CH(CH ₃)-
388	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	2-metilfenil	-CH(CH ₃)-
389	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3-metilfenil	-CH(CH ₃)-
390	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4-metilfenil	-CH(CH ₃)-

Um outro subgênero dos compostos da Fórmula (I) pode ser preparado pelos procedimentos delineados e descritos abaixo no Esquema XI e no Exemplo 9.

5

Esquema XI

Reagentes e condições: (a) $\text{CH}_3\text{NH}_2\text{HCl}$, EDCI, HOBT, DMF; 0°C a t.a.; 2 dias

EXEMPLO 9

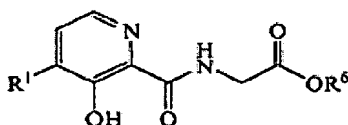
10

ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida (22)

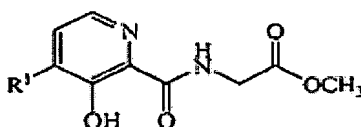
Preparação de ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carboxílico (1-metil-1-metilcarbamoil-etil)-amida (22): a uma solução de ácido 2-[[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]-amino}-2-metilpropiónico, 21, (0,030 g; 0,09 mmol) em DMF (2 ml) na temperatura ambiente sob N_2 , adiciona-se 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,021 g; 0,13 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,012 g; 0,09 mmol) e diisopropiletilamina (DIPEA) (0,047 ml; 0,27 mmol). A reação é mexida por 5 minutos e então hidrocloreto de metilamina (0,09 g; 0,13 mmol) é adicionado. Após agitação por 2 dias, o solvente é removido sob pressão reduzida e o resíduo particionado entre CH_2Cl_2 e H_2O . A camada orgânica é separada, lavada com NaCl saturado, seca (Na_2SO_4), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado sobre sílica ($\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:99) para dar 0,025 g (rendimento 80%) do composto

desejado como um óleo incolor. ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,93 (1 H, br s); 8,50 (1 H, s); 8,26 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,56 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz); 7,38 – 7,50 (4 H, m); 6,50 (1 H, br s); 2,87 (3 H, d, $J = 4,7$ Hz); 1,71 (6 H, s). CLAE-EM: m/z 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 5 Um outro subgênero dos compostos da Fórmula (I) se refere aos compostos que tenham a fórmula:



que pode ser exemplificada pelos compostos que possuem a fórmula:



10

na qual as unidades R^1 são fenil substituído ou não substituído. Exemplos não limitativos dessas unidades são listados na Tabela X abaixo:

Tabela X

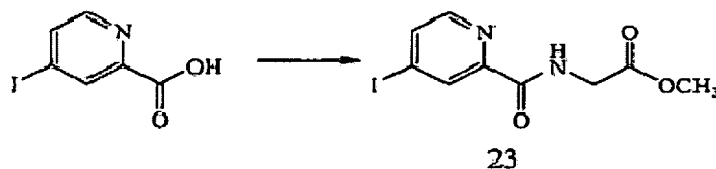
nº	R^1	nº	R^1
391	2-fluorofenil	415	2-carbamoilfenil
392	3-fluorofenil	416	3-carbamoilfenil
393	4-fluorofenil	417	4-carbamoilfenil
394	2-clorofenil	418	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
395	3-clorofenil	419	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
396	4-clorofenil	420	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
397	2-cianofenil	421	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
398	3-cianofenil	422	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
399	4-cianofenil	423	4-(azetidina-1-carbonil)fenil

400	2-metilfenil	424	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
401	3-metilfenil	425	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
402	4-metilfenil	426	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
403	2-etilfenil	427	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
404	3-etilfenil	428	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
405	4-etilfenil	429	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
406	2-metoxifenil	430	2-(acetilamino)fenil
407	3-metoxifenil	431	3-(acetilamino)fenil
408	4-metoxifenil	432	4-(acetilamino)fenil
409	2-etoxifenil	433	2-(etanocarbonilamino)fenil
410	3-etoxifenil	434	3-(etanocarbonilamino)fenil
411	4-etoxifenil	435	4-(etanocarbonilamino)fenil
412	2- <i>iso</i> -propoxifenil	436	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
413	3- <i>iso</i> -propoxifenil	437	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
414	4- <i>iso</i> -propoxifenil	438	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

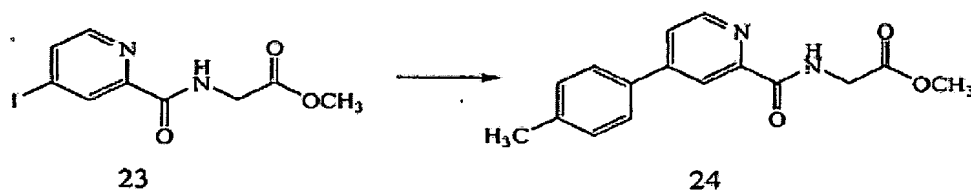
Um outro subgênero de compostos da Fórmula (I) pode ser preparado pelo procedimento delineado e descrito abaixo no Esquema XII e no Exemplo 10:

5

Esquema XII



Reagentes e condições: (a) GliOMe.HCl, EDCI, HOBt, CH₂Cl₂; t.a., 16 horas



Reagentes e condições: (b) ácido 4-metilfenil borônico, Pd(dppf)Cl₂, K₂PO₄,
dioxano/H₂O; 70°C, 16 horas

EXEMPLO 10

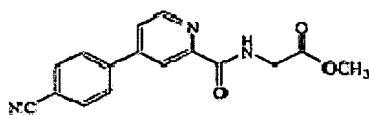
5 éster metílico de ácido [(4-(4-Metilfenil)piridina-2-carbonil)amino]- acético (24)

Preparação de éster metílico de ácido [(4-iodo-piridina-2-carbonil)amino]-acético (23): a uma solução de ácido 4-iodo-picolínico (1,41 g; 5,66 mmol) em CH₂Cl₂ (35 ml) na temperatura ambiente sob N₂,
10 adiciona-se 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,62 g; 8,49 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,077 g; 0,57 mmol). A solução é mexida por 5 minutos e hidrocloreto de éster metílico de glicina (1,07 g; 8,49 mmol) é adicionado e a reação é mexida por 16 horas. O volume da reação é concentrado sob pressão reduzida e o material bruto foi
15 particionado entre EtOAc e K₂CO₃ 1M. A fase aquosa é removida e a fase orgânica lavada com H₂O, NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida para dar um óleo marrom que é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano gradiente 1:4) para dar 0,805 g (rendimento 44%) do produto desejado como um sólido incolor. CLAE-
20 EM: *m/z* 321 [M+H]⁺.

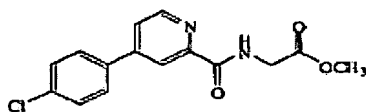
Preparação de éster metílico de ácido [(4-(4-Metilfenil)piridina-2-carbonil)amino]-acético (24): a uma solução desgaseificada de éster metílico de ácido [(4-iodo-piridina-2-carbonil)amino]-acético, 23, (0,150; 0,47 mmol) em 1,4-dioxano (4 ml) e MeOH (2
25 ml), adiciona-se K₃PO₄ (0,109 mg; 0,52 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,038 g; 0,047 mmol) e ácido 4-metilfenil borônico (0,0064 g; 0,47 mmol). A

reação é aquecida até 70°C em um tubo vedado sob N₂ por 16 horas. Os solventes são então removidos sob pressão reduzida e o sólido restante é particionado entre CH₂Cl₂ e K₂CO₃ 1M. A fase aquosa é removida e a fase orgânica lavada com H₂O, NaCl saturado, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:heptano gradiente 1:4 a 3:7) para dar 0,113 g (rendimento 85%) do composto desejado. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,60 (1 H, dd, J = 5,1; 0,7 Hz); 8,55 (1 H, t, J = 4,8 Hz); 8,43 – 8,44 (1 H, m); 8,43 (1 H, s); 7,66 (1 H, dd, J = 5,1; 1,8 Hz); 7,63 (2 H, d, J = 8,4 Hz); 7,32 (2 H, d, J = 8,1 Hz); 4,31 (1 H, d, J = 5,9 Hz); 3,81 (2 H, s); 2,43 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 285 [M+H]⁺.

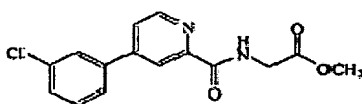
São dados a seguir exemplos não limitativos dos compostos descritos imediatamente acima.



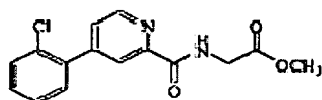
éster metílico de ácido {[4-(4-Cianofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,63 (1 H, d, J = 5,1 Hz); 8,45 (1 H, t, J = 5,3 Hz); 8,36 (1 H, d, J = 1,8 Hz); 7,74 (4 H, s); 7,59 (1 H, dd, J = 5,1; 1,8 Hz); 4,24 (2 H, d, J = 5,9 Hz); 3,74 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 296 [M+H]⁺.



éster metílico de ácido {[4-(4-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,56 (1 H, dd, J = 4,9; 0,9 Hz); 8,47 (1 H, t, J = 5,1 Hz); 8,33 (1 H, dd, J = 2,0; 0,9 Hz); 7,51 – 7,61 (3 H, m); 7,41 (2 H, m); 4,23 (2 H, d, J = 5,5 Hz); 3,74 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 305 [M+H]⁺.

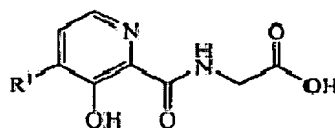


éster metílico de ácido {[4-(3-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,57 (1 H, dd, $J = 5,1; 0,7$ Hz); 8,47 (1 H, t, $J = 5,1$ Hz); 8,33 (1 H, m); 7,62 (1 H, m); 7,57 (1 H, dd, $J = 5,1; 1,8$ Hz); 7,47 – 7,54 (1 H, m); 7,31 – 7,42 (2 H, m); 4,24 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz); 3,74 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



éster metílico de ácido {[4-(2-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,57 (1 H, dd, $J = 5,1; 0,7$ Hz); 8,46 (1 H, t, $J = 4,6$ Hz); 8,20 (1 H, dd, $J = 1,8; 0,7$ Hz); 7,50 (1 H, dd, $J = 5,1; 1,8$ Hz); 7,42 – 7,46 (1 H, m); 7,30 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz); 7,28 – 7,32 (2 H, m); 4,23 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz); 3,74 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

O segundo aspecto da Categoria V abrange compostos que tenham a fórmula:



na qual as unidades R^1 sejam fenil substituído ou não substituído, cujos exemplos limitativos são listados na Tabela XI abaixo.

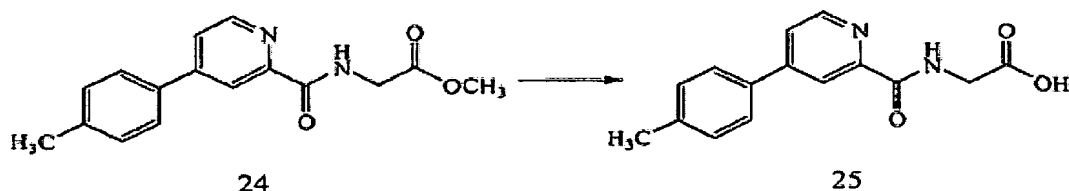
Tabela XI

nº	R^1	nº	R^1
439	2-fluorofenil	463	2-carbamoilfenil
440	3-fluorofenil	464	3-carbamoilfenil

441	4-fluorofenil	465	4-carbamoilfenil
442	2-clorofenil	466	2-(aziridina-1-carbonil)fenil
443	3-clorofenil	467	3-(aziridina-1-carbonil)fenil
444	4-clorofenil	468	4-(aziridina-1-carbonil)fenil
445	2-cianofenil	469	2-(azetidina-1-carbonil)fenil
446	3-cianofenil	470	3-(azetidina-1-carbonil)fenil
447	4-cianofenil	471	4-(azetidina-1-carbonil)fenil
448	2-metilfenil	472	2-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
449	3-metilfenil	473	3-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
450	4-metilfenil	474	4-(pirrolidina-1-carbonil)fenil
451	2-etilfenil	475	2-(piperidina-1-carbonil)fenil
452	3-etilfenil	476	3-(piperidina-1-carbonil)fenil
453	4-etilfenil	477	4-(piperidina-1-carbonil)fenil
454	2-metoxifenil	478	2-(acetilamino)fenil
455	3-metoxifenil	479	3-(acetilamino)fenil
456	4-metoxifenil	480	4-(acetilamino)fenil
457	2-etoxifenil	482	2-(etanocarbonilamino)fenil
458	3-etoxifenil	482	3-(etanocarbonilamino)fenil
459	4-etoxifenil	483	4-(etanocarbonilamino)fenil
460	2- <i>iso</i> -propoxifenil	484	2-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
461	3- <i>iso</i> -propoxifenil	485	3-(ciclopropanocarbonilamino)fenil
462	4- <i>iso</i> -propoxifenil	486	4-(ciclopropanocarbonilamino)fenil

Os compostos do segundo aspecto podem ser preparados pelo procedimento delineado no Esquema XIII e descrito no Exemplo 11 abaixo.

Esquema XIII



Reagentes e condições: (a) LiOH, THF, H₂O; t.a., 16 hrs

EXEMPLO 11

5 **ácido [(4-(4-Metil-fenil)piridina-2-carbonil)-amino]-acético (25)**

Preparação de ácido [(4-(4-Metil-fenil)piridina-2-carbonil)-amino]-acético (25): a uma solução de éster metílico de ácido [(4-(4-Metil-fenil)piridina-2-carbonil)-amino]-acético, 24, (0,092 g; 0,32 mmol) em THF (2 ml) na temperatura ambiente, adiciona-se H₂O (1 ml) e LiOH.H₂O (0,027 g; 0,64 mmol). A reação é mexida por 16 horas, após o que a solução é acidificada utilizando-se HCl 1M. Os solventes são removidos sob pressão reduzida e o sólido restante é suspenso em uma mistura de THF: MeOH e filtrado. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida e o sólido resultante é triturado com MeOH e coletado por filtração para dar

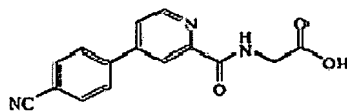
10 0,012 g (rendimento 12%) do composto desejado como um sólido incolor.

¹H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,69 (1 H, d, J = 4,8 Hz); 8,38 (1 H, s); 7,86 (1 H, d, J = 6,2 Hz); 7,72 (2 H, d, J = 8,1 Hz); 7,38 (1 H, d, J = 7,9 Hz); 4,21 (1 H, s); 2,44 (2 H, s). CLAE-EM: *m/z* 271 [M+H]⁺.

15

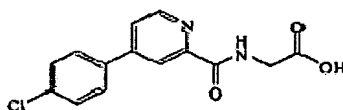
A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos da

20 Fórmula (I).

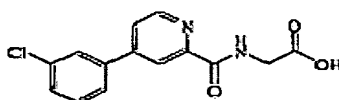


ácido {[4-(4-Cianofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético:

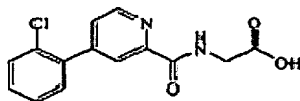
¹H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,69 (1 H, d, J = 6,0 Hz); 8,38 (1 H, br s); 7,71 – 8,01 (2 H, m); 4,10 (2 H, s). CLAE-EM: *m/z* 282 [M+H]⁺.



ácido {[4-(4-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,75 (1 H, s); 8,44 (1 H, br s); 7,85 (3 H, m); 7,57 (2 H, d, $J = 7,8$ Hz); 4,23 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

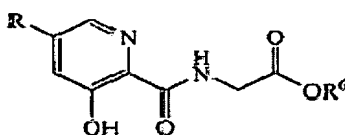


ácido {[4-(3-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (1 H, d, $J = 5,5$ Hz); 8,27 (1 H, br s); 7,73 (1 H, s); 7,77 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz); 7,64 (1 H, d, $J = 7,0$ Hz); 7,36 – 7,49 (3 H, m); 4,09 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido {[4-(2-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético: ^1H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm 8,63 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz); 8,05 – 8,10 (1 H, m); 7,55 (1 H, dd, $J = 4,9; 1,6$ Hz); 7,46 (1 H, dt, $J = 3,9; 2,1$ Hz); 7,35 (4 H, d, $J = 2,7$ Hz); 4,08 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 291 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Um outro subgênero de compostos da Fórmula (I) tem a fórmula:

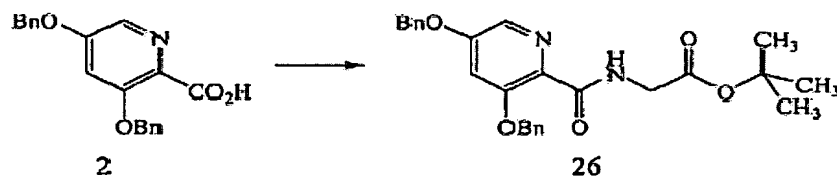


na qual exemplos não limitativos de R e R^6 são listados abaixo na Tabela XII.

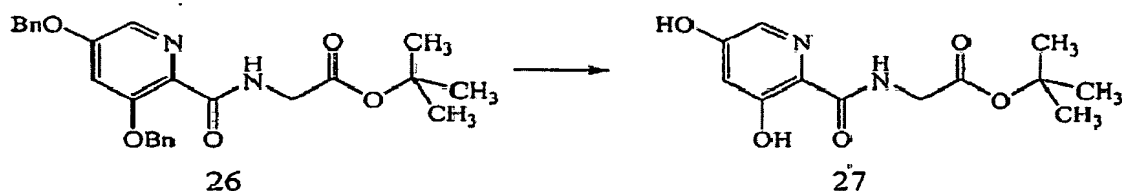
Tabela XII

n°	R	R ⁶	n°	R	R ⁶
487	-H	-H	502	-OCH ₃	-H
488	-H	-CH ₃	503	-OCH ₃	-CH ₃
489	-H	-CH ₂ CH ₃	504	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₃
490	-H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	505	-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
491	-H	-C(CH ₃) ₃	506	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₃
492	-OH	-H	507	-CN	-H
493	-OH	-CH ₃	508	-CN	-CH ₃
494	-OH	-CH ₂ CH ₃	509	-CN	-CH ₂ CH ₃
495	-OH	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	510	-CN	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
496	-OH	-C(CH ₃) ₃	511	-CN	-C(CH ₃) ₃
497	-Cl	-H	512	-F	-H
498	-Cl	-CH ₃	513	-F	-CH ₃
499	-Cl	-CH ₂ CH ₃	514	-F	-CH ₂ CH ₃
500	-Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	515	-F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃
501	-Cl	-C(CH ₃) ₃	516	-F	-C(CH ₃) ₃

Os compostos descritos acima podem ser preparados pelos procedimentos delineados nos Esquemas XIV – XVI e nos Exemplos 12 – 14 abaixo.

Esquema XIV

Reagentes e condições: (a) HCl glicina *tert*-butil éster, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 48 hrs.



Reagentes e condições: (b) H₂: Pd/C, EtOH, t.a., 22 hrs.

EXEMPLO 12

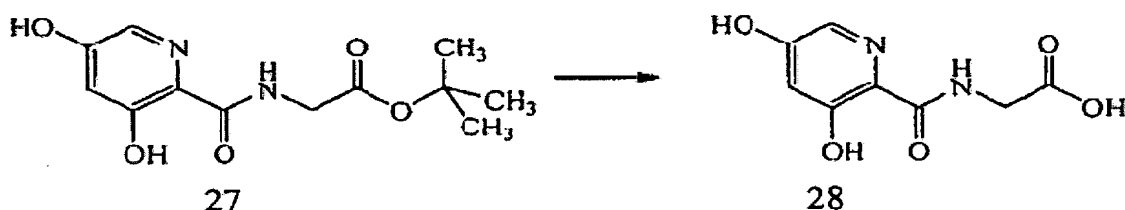
5 ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster (27)

Preparação de ácido [(3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster (26): a uma solução de ácido 3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carboxílico, 2, (2,36 g; 6,36 mmol) em DMF (20 ml) na temperatura ambiente sob N₂, adiciona-se 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (1,83 g; 9,54 mmol) e 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt) (0,086 g; 0,64 mmol). A mistura é mexida por 15 minutos, após o que hidrocloreto de *tert*-butil éster glicina (1,60 g; 9,54 mmol) e diisopropiletilamina (DIPEA) (3,32 ml; 19,08 mmol) são adicionados. A solução resultante é mexida na temperatura ambiente por 48 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo marrom resultante é purificado sobre sílica (EtOAc) para dar 3,04 g (rendimento 99%) do composto desejado como um sólido amarelo. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,19 (1 H, t, J = 5,2 Hz); 8,01 – 8,08 (2 H, m); 7,27 – 7,54 (9 H, m); 6,97 (1 H, d, J = 2,4 Hz); 5,24 (2 H, s); 5,13 (2 H, s); 4,17 (2 H, d, J = 5,2 Hz); 1,51 (9 H, s). CLAE-EM: *m/z* 449 [M+H]⁺.

Preparação de ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster (27): uma solução de ácido [(3,5-bis-benziloxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster, 26, (3,04 g; 6,79 mmol) em EtOH (100 ml) contendo Pd/C 10% (0,300 g) é mexida sob

uma atmosfera de H₂ por 22 horas. A suspensão é então filtrada através de Celite™, concentrado sob pressão reduzida, e o produto bruto purificado sobre sílica (MeOH/CH₂Cl₂ 25%) para dar 1,20 g (rendimento 66%) do composto desejado como um óleo incolor. ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,90 (1 H, br s); 8,94 (1 H, br s); 8,20 (1 H, t, J = 5,6 Hz); 7,76 (1 H, d, J = 2,4 Hz); 6,77 (1 H, d, J = 2,1 Hz); 4,13 (2 H, d, J = 5,5 Hz); 1,53 (9 H, s). CLAE-EM: *m/z* 269 [M+H]⁺.

Esquema XV



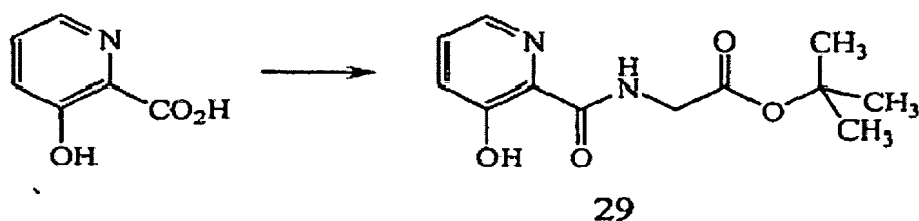
Reagentes e condições: (a) TFA, CH₂Cl₂; t.a.; 16 hrs.

EXEMPLO 13

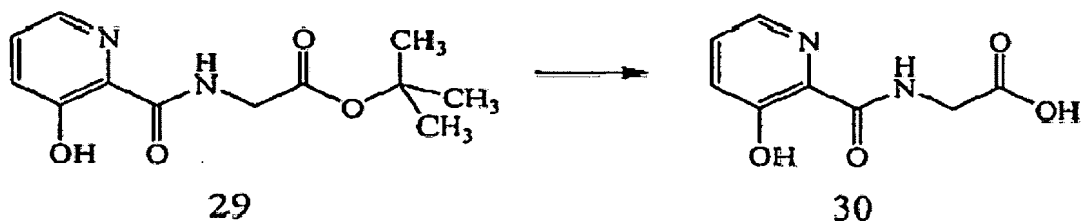
ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético (29)

Preparação de ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético (29): a uma solução de ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster, 28, (0,10 g; 0,37 mmol) em CH₂Cl₂ (4 ml) na temperatura ambiente, adiciona-se ácido trifluoroacético (1 ml). A reação é mexida por 16 horas na temperatura ambiente e então concentrada sob pressão reduzida. O sólido restante é coletado por filtração, lavado com Et₂O para dar 0,070 g (rendimento 89%) do composto desejado como um sólido incolor. ¹H RMN (250 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,86 (1 H, br s); 9,00 (1 H, t, J = 6,1 Hz); 7,77 (1 H, d, J = 2,4 Hz); 3,95 (1 H, d, J = 6,2 Hz). CLAE-EM: *m/z* 213 [M+H]⁺.

Esquema XVI



Reagentes e condições: (a) HCl glicina *tert*-butil éster, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF; t.a.,
3 dias



Reagentes e condições: (b) TFA, CH₂Cl₂; t.a., 5 hrs.

EXEMPLO 14

ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético (30)

Preparação de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-

10 *amino]-acético tert-butil éster (29):* a uma solução de ácido 3-hidroxipicolínico (0,20 g; 1,44 mmol) em DMF (5 ml) a 0°C sob N₂, adiciona-se diisopropiletilamina (DIPEA) (0,75 ml, 4,3 mmol), 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,412 g; 2,9 mmol) e 1-hidroxibenzo-triazol (HOBt) (0,019 g; 0,14 mmol). A mistura resultante é

15 mexida por 5 minutos antes de o HCl *tert*-butil éster glicina ser introduzido. A solução resultante é mexida na temperatura ambiente por 3 dias e então concentrada sob pressão reduzida. A mistura reativa é diluída com EtOAc e então lavada com HCl 1M, NaCl saturado, e a fase orgânica é seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida em um óleo bruto

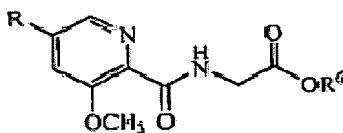
20 que é purificado sobre sílica (EtOAc/heptano 1:4) para dar 0,078 g (rendimento 22%) do composto desejado como um sólido esbranquiçado.

¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,80 (1 H, s); 8,39 (1 H, br s); 8,02 (1

H, dd, $J = 8,4; 1,5$ Hz); 4,06 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz); 1,44 (9 H, s). CLAE-EM: m/z 197 $[M-tBu]^+$.

Preparação de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético (30): a uma solução de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético tert-butil éster, 29, (0,070 g; 0,277 mmol) em CH_2Cl_2 (4 ml) adiciona-se TFA (1 ml). A solução resultante é mexida por 5 horas e então concentrada sob pressão reduzida para dar 0,054 g (rendimento 99%) do composto desejado como um sólido incolor. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,09 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz); 7,36 – 7,59 (2 H, m); 4,08 (2 H, s). CLAE-EM: m/z 197 $[M+H]^+$.

A Categoria VII da presente divulgação se refere aos compostos que tenham a fórmula:



em que exemplos não limitativos de R e R⁶ são listados na Tabela XIII abaixo.

Tabela XIII

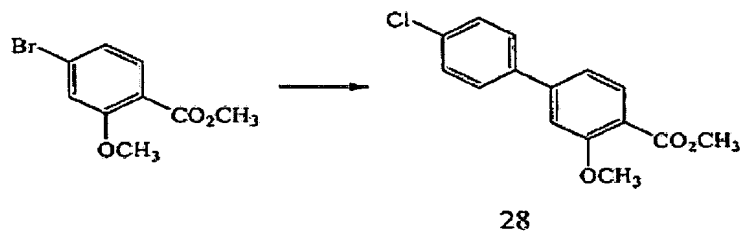
n°	R	R ⁶	n°	R	R ⁶
517	3-fluorofenil	-H	538	4-metilfenil	-CH ₃
518	4-fluorofenil	-H	539	3-etilfenil	-CH ₃
519	3-clorofenil	-H	540	4-etilfenil	-CH ₃
520	4-clorofenil	-H	541	3-metoxifenil	-CH ₃
521	3-cianofenil	-H	542	4-metoxifenil	-CH ₃
522	4-cianofenil	-H	543	3-etoxifenil	-CH ₃
523	3-metilfenil	-H	544	4-etoxifenil	-CH ₃
524	4-metilfenil	-H	545	3-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃

525	3-etilfenil	-H	546	4-fluorofenil	-CH ₂ CH ₃
526	4-etilfenil	-H	547	3-clorofenil	-CH ₂ CH ₃
527	3-metoxifenil	-H	548	4-clorofenil	-CH ₂ CH ₃
528	4-metoxifenil	-H	549	3-cianofenil	-CH ₂ CH ₃
529	3-etoxifenil	-H	550	4-cianofenil	-CH ₂ CH ₃
530	4-etoxifenil	-H	551	3-etilfenil	-CH ₂ CH ₃
531	3-fluorofenil	-CH ₃	552	4-metilfenil	-CH ₂ CH ₃
532	4-fluorofenil	-CH ₃	553	3-etilfenil	-CH ₂ CH ₃
533	3-clorofenil	-CH ₃	554	4-etilfenil	-CH ₂ CH ₃
534	4-clorofenil	-CH ₃	555	3-metoxifenil	-CH ₂ CH ₃
535	3-cianofenil	-CH ₃	556	4-metoxifenil	-CH ₂ CH ₃
536	4-cianofenil	-CH ₃	557	3-etoxifenil	-CH ₂ CH ₃
537	3-metilfenil	-CH ₃	558	4-etoxifenil	-CH ₂ CH ₃

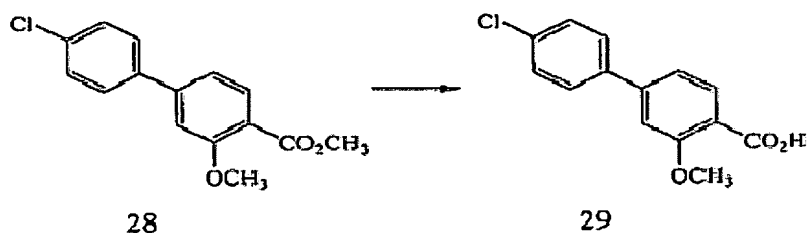
Os compostos que englobam a Categoria VII da presente divulgação podem ser preparados pelos procedimentos delineados nos Esquemas XVII e XVIII e descritos nos Exemplos 15 e 16 abaixo.

5

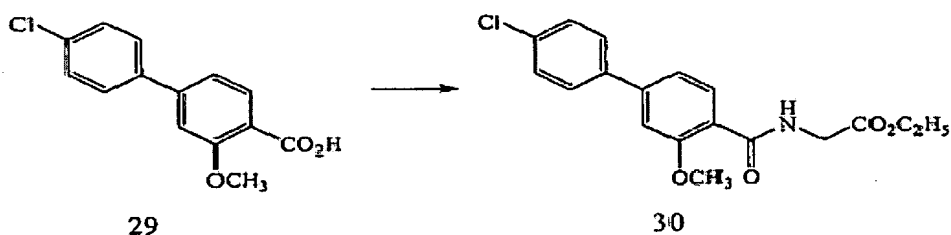
Esquema XVII



Reagentes e condições: (a) (4-ClC₆H₄)B(OH)₂, Pd(dppf)Cl₂, K₃PO₄, 1,4-dioxano, MeOH; 80°C, 3 hrs.



Reagentes e condições: (b) LiOH, THF, H₂O; refluxo



Reagentes e condições: (c) GlyOEt.HCl, EDCI, HOBt, DIPEA, DMF, CH₂Cl₂; t.a.

5

EXEMPLO 15

éster metílico de ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico (30)

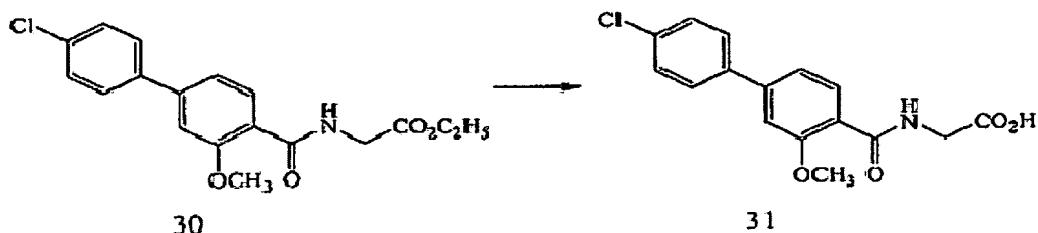
Preparação de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (28): a uma solução desgaseificada de metil 4-bromo-2-metoxibenzoato (0,70 g; 2,86 mmol) em 1,4-dioxano (10 ml) e MeOH (2,5 ml) adiciona-se ácido 4-clorofenil borônico (0,536 g; 3,43 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,233 g; 0,286 mmol) e K₃PO₄ (0,728 g; 3,43 mmol). A suspensão resultante é aquecida até 80°C e mexida por 3 horas. Após esse tempo, a reação é resfriada até a temperatura ambiente e filtrada através de Celite™. Os sólidos que se formam são coletados e lavados com MeOH adicional antes de o filtrado ser concentrado sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (hexanos:EtOAc; 6:1 a 4:1) para dar 0,615 g (rendimento 78%) do composto desejado como cristais alaranjados. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,52 – 7,56 (2 H, m); 7,44 (2 H, d, *J* = 8,7 Hz); 7,17 (1 H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,12 (1 H, d, *J* = 1,6 Hz); 3,99 (3 H, s); 3,92 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 277 [M+H]⁺.

10

15

20

Esquema XVIII



Reagentes e condições: (a) LiOH, THF, H₂O; refluxo, 2 hrs.

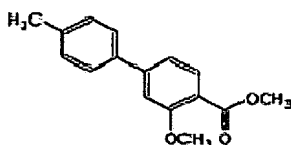
5

EXEMPLO 16

ácido 4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (31)

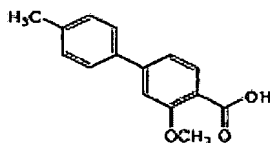
Preparação de ácido 4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico (31): a uma solução de éster metílico de ácido 4'-cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico, 30, (0,615 g; 2,22 mmol) em THF (20 ml) e H₂O (5 ml) adiciona-se LiOH (0,932 g; 22,2 mmol). A suspensão resultante é aquecida até o refluxo por 2 horas. A reação é resfriada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto é acidificado utilizando-se HCl concentrado e o sólido resultante é coletado por filtração, lavado com H₂O para dar 0,532 g (rendimento 91%) do composto desejado como um sólido cinza. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 10,69 (1 H, br s); 8,26 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz); 7,53 – 7,58 (2 H, m); 7,44 – 7,50 (2 H, m); 7,33 (1 H, dd, *J* = 8,1; 1,6 Hz); 7,20 (1 H, d, *J* = 1,3 Hz); 4,17 (3 H, s). CLAE-EM: *m/z* 263 [M+H]⁺.

A seguir são dados exemplos não limitativos de compostos da Fórmula (I) adicionais.



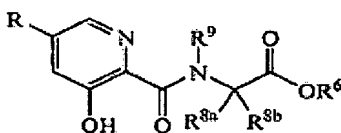
éster metílico de ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico: ¹H RMN (250 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,89 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz);

7,52 (2 H, d, $J = 8,2$ Hz); 7,25 – 7,32 (2 H, m); 7,15 – 7,24 (2 H, m); 3,99 (3 H, s); 3,92 (3 H, s); 2,42 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 257 $[M+H]^+$.



5 ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10,74 (1 H, br s); 8,24 (1 H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,52 (2 H, d, $J = 8,1$ Hz); 7,36 (1 H, dd, $J = 8,1$; 1,5 Hz); 7,30 (2 H, d, $J = 7,9$ Hz); 7,23 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz); 4,16 (3 H, s); 2,43 (3 H, s). CLAE-EM: m/z 243 $[M+H]^+$.

Compostos adicionais da Fórmula (I) possuem a fórmula:



10

em que exemplos não limitativos R^{8a} , R^{8b} , R^9 e R^6 são listados na Tabela XIV abaixo.

Tabela XIV

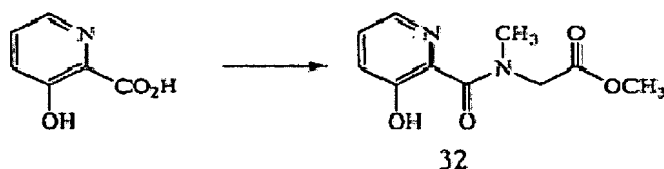
n°	R	R^6	R^{8a}	R^{8b}	R^9
559	3-clorofenil	-H	-CH ₃	-H	-H
560	3-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
561	3-clorofenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H
562	3-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H
563	3-clorofenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
564	3-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
565	4-clorofenil	-H	-CH ₃	-H	-H
566	4-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H

567	4-clorofenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H
568	4-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H
569	4-clorofenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
570	4-clorofenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
571	4-metilfenil	-H	-CH ₃	-H	-H
572	4-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H
573	4-metilfenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H
574	4-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-H
575	4-metilfenil	-H	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃
576	4-metilfenil	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃	-CH ₃

Os compostos descritos acima podem ser preparados pelos procedimentos delineados nos Esquemas XIX e XX e descrito nos Exemplos 17 e 18 abaixo.

5

Esquema XIX



Reagentes e condições: (a) HCl de éster de ácido 2-(*N*-metilamino)acético, EDCI, HOBT, DIPEA, DMF; t.a., 32 hrs.

10

EXEMPLO 17

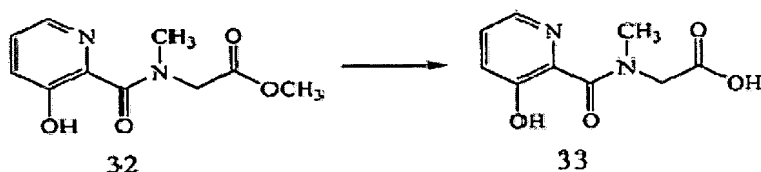
éster etílico de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-metil-amino]-acético (32)

Preparação de [(3-hidroxi-piridina-2-carbonil)-metilamino]-acético (32): a uma solução de ácido 3-hidroxi picolínico (0,40 g; 2,88 mmol) em DMF (5 ml) adiciona-se diisopropiletilamina (DIPEA) (1,50 ml;

15

8,63 mmol), 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (0,825 g; 4,31 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,039 g; 0,29 mmol). A mistura reativa é mexida por 5 minutos e então hidrocloreto de éster de ácido metilamino-acético (0,663 g; 4,31 mmol) é adicionado. A reação é mexida na temperatura ambiente por 32 horas e depois o solvente é removido sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre EtOAc e HCl 1M e a camada orgânica é separada, seca (MgSO₄), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto é purificado sobre sílica (EtOAc:hexanos 1:1) para dar 0,10 g (rendimento 15%) do composto desejado como um sólido incolor. CLAE-EM: m/z 240 $[M+H]^+$.

Esquema XX



Reagentes e condições (a): NaOH, THF, H₂O; refluxo, 3 hrs.

15

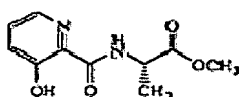
EXEMPLO 18

ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-metil-amino]-acético (33)

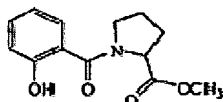
Preparação de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-metil-amino]-acético (33): a uma solução de éster etílico de ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-metil-amino]-acético, 32, (0,10 g; 0,42 mmol) em THF (4 ml), adiciona-se H₂O (1 ml) e NaOH (0,90 g; 2,25 mmol). A reação é mexida por 3 horas e então concentrada sob pressão reduzida. O óleo restante é acidificado para pH ~ 1 com HCl 1M e a solução é concentrada sob pressão reduzida para dar um sólido esbranquiçado. O sólido é suspenso em CHCl₃:isopropanol (1:1) e então coletado por filtração. O sólido é lavado com CHCl₃:isopropanol adicional (1:1) e então transferido para um frasco e triturado com Et₂O para dar 0,075 g (rendimento 85%) do

composto desejado como um sólido amarelo pálido. ^1H RMN (250 MHz, MeOD) δ ppm (rotâmeros); 8,26 (1 H, br s); 7,63 – 7,74 (1 H, m); 7,56 – 7,63 (1 H, m); 4,38 (1 H, s); 4,32 (1 H, s); 3,20 (1,5 H, s); 3,12 (1,5 H, s). CLAE-EM: m/z 211 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

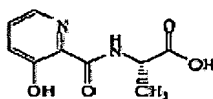
5 A seguir são dados exemplos não limitativos dos compostos descritos acima.



éster metílico de ácido 2-(S)-[(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 11,86 (1 H, s); 8,47
10 (1 H, br s); 8,10 (1 H, dd, $J = 4,1; 1,7$ Hz); 7,28 – 7,43 (2 H, m); 4,63 – 4,84 (1 H, m); 3,81 (3 H, s); 1,57 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz). CLAE-EM: m/z 225 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



éster metílico de ácido 1-(3-Hidroxi-piridna-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm (rotâmeros)
15 12,86 (0,67 H, br s); 12,44 (0,33 H, br s); 8,14 (0,33 H, t, $J = 2,9$ Hz); 7,98 (0,67 H, dd, $J = 3,7; 2,1$ Hz); 7,24 – 7,31 (2 H, m); 5,38 (0,67 H, dd, $J = 8,5; 3,4$ Hz); 4,63 – 4,75 (0,33 H, m); 4,37 (0,67 H, t, $J = 6,7$ Hz); 3,80 – 4,01 (1,33 H, m); 3,79 (1 H, s); 3,70 (2 H, s); 1,87 – 2,44 (4 H, m). CLAE-
20 EM: m/z 251 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



ácido 2S-[(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico: ^1H RMN (250 MHz, CDCl_3) δ ppm 12,87 (1 H, br s); 12,28 (1 H, s); 9,19
(1 H, d, $J = 7,5$ Hz); 8,19 (1 H, dd, $J = 4,3; 1,4$ Hz); 7,50 – 7,65 (1 H, m);

7,37 – 7,49 (1 H, m); 3,95 – 4,95 (1 H, m); 1,45 (3 H, d, $J = 7$ Hz). CLAE-EM: m/z 211 $[M+H]^+$.

A administração de um ou mais compostos da Fórmula (I), sozinhos na forma de composições farmacêuticas, opcionalmente em
5 combinação com outros compostos ou composições farmacêuticamente ativas, pode ser eficaz no tratamento dos seguintes estados ou condições de doença:

i) como inibidores da proteína prolil hidroxilase HIF-1 α humana; e desta forma oferecendo um meio para regular o fluxo sanguíneo,
10 a distribuição de oxigênio e a utilização de energia em tecidos isquêmicos;

ii) os compostos da presente divulgação são eficazes na regulação do fluxo sanguíneo, na distribuição de oxigênio e na utilização de energia em tecidos isquêmicos; e

iii) os compostos da presente divulgação fornecem HIF-1 α
15 estáveis ao bloquear um caminho de degradação mediado por HIF prolil hidroxilase.

Cada um dos estados ou condições de doença que o formulador deseje tratar poderá requerer diferentes níveis ou quantidades dos compostos descritos aqui para se obter um nível terapêutico. O
20 formulador poderá determinar esta quantidade por qualquer um dos procedimentos de teste conhecidos pelos técnicos no assunto.

Os compostos da presente divulgação podem ser inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase quando administrados em quantidades farmacêuticamente eficazes, e desse modo oferecem uma reação
25 angiogênica ou reações celulares que são ativadas por fatores de transcrição que são direta ou indiretamente afetados por um aumento na concentração de HIF-1 α celular. Exemplos não limitativos dessas doenças ou estados de doença são listados aqui abaixo, dentre outras, a Doença Vascular

Periférica (DVP), a Doença da Artéria Coronária (DAC), insuficiência cardíaca, isquemia e anemia. Os compostos revelados aqui são especialmente eficazes no tratamento da anemia.

Simulação de produção de EPO: anemia

5 O HIF-1 é um fator de transcrição que também regula o gene de EPO indutível por hipóxia. A ligação ao HIF é necessária para a ativação transcricional da EPO em reação à hipóxia (Semenza, G.L., “*Regulation of erythropoietin production: new insights into molecular mechanisms of oxygen homeostasis*”, *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*,
10 Vol. 8, pp. 863-884 (1994)). Em particular, o HIF-1 α se liga ao elemento de reação por hipóxia 3’ do gene da EPO, o que resulta em uma acentuação marcante na transcrição de EPO (Semenza, G.L. *et al.*, “*Transcriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1*”, *J. Biol. Chem.*, Vol. 269, pp. 23757-63 (1994)). A EPO, por sua
15 vez, é essencial para a manutenção de glóbulos vermelhos do sangue ao controlar a proliferação e a diferenciação de células progenitoras eritróides em glóbulos vermelhos no sangue (Krantz, S. B., “*Erythropoietin*”, *Blood*, Vol. 77, pp. 419-434 (1991)). Durante o desenvolvimento fetal, o fígado serve como a fonte principal de EPO. Pouco antes do nascimento, a
20 produção de EPO no fígado diminui e o rim se torna a fonte principal de EPO. No entanto, em adultos, outros órgãos tais como o fígado e o cérebro produzem quantidades pequenas, porém significativas, de EPO. Uma deficiência de eritropoietina está associada à anemia. Em seres humanos, a forma mais prevalente de anemia está associada à insuficiência renal.

25 A EPO foi descrita no tratamento da anemia: associada à quimioterapia; a que ocorre em consequência da AIDS; e devido à prematuridade e à doação de sangue autóloga. A EPO já foi até mesmo sugerida como sendo um agente de uso geral em cirurgias eletivas pré-operativas.

Angiogênese

A angiogênese, o crescimento de novos vasos sanguíneos a partir do sistema vascular preexistente, desempenha um papel crucial em uma ampla variedade de processos fisiológicos e patológicos (Nguyen, L.L. et al., *Int. Rev. Cytol.*, 204, 1 – 48 (2001)). A angiogênese é um processo complexo, mediado pela comunicação entre as células endoteliais que revestem os vasos sanguíneos e seu ambiente circundante. Nos primeiros estágios da angiogênese, células de tecidos ou de tumores produzem e segregam fatores de crescimento pró-angiogênicos em reação a estímulos ambientais como a hipóxia. Esses fatores se difundem para células endoteliais próximas e estimulam receptores que levam à produção e à secreção de proteases que degradam a matriz extracelular circundante. As células endoteliais ativadas começam a migrar e a proliferar para dentro do tecido circundante em direção à fonte desses fatores de crescimento (Bussolino, F., *Trends Biochem. Sci.*, 22, 251-256, (1997)). As células endoteliais então param de proliferar e se diferenciam em estruturas tubulares, sendo esta a primeira etapa na formação de vasos sanguíneos maduros estáveis. Subseqüentemente, células Peri-endoteliais, tais como os pericitos e células de músculo liso, são recrutadas para o vaso recém-formado em mais uma etapa tendente ao amadurecimento dos vasos.

A angiogênese é regulada por um equilíbrio de fatores pró- e anti-angiogênicos de ocorrência natural. O fator de crescimento endotelial vascular, o fator de crescimento de fibroblastos, e a angiopoietina representam alguns dos muitos potenciais fatores de crescimento pró-angiogênicos. Esses ligandos ligam-se às suas respectivas tirosina quinases receptoras sobre a superfície celular endotelial e transduzem sinais que promovem a migração e a proliferação de células. Embora muitos fatores reguladores tenham sido identificados, os mecanismos moleculares deste processo ainda não são inteiramente entendidos.

Existem muitos estados de doenças ditados por angiogênese persistente não regulada ou impropriamente regulada. Em tais estados de doenças, a angiogênese não regulada ou impropriamente regulada pode causar uma particular doença ou exacerbar uma condição patológica existente. Por exemplo, a neovascularização ocular têm sido tida como a causa mais comum de cegueira e está por trás da patologia de aproximadamente 20 doenças nos olhos. Em certas condições previamente existentes, tais como a artrite, vasos capilares recém-formados invadem as juntas e destroem cartilagens. Na diabetes, novos capilares formados na retina invadem o humor vítreo, causando sangramentos e cegueira.

Tanto o crescimento como a metástase de tumores sólidos são também dependentes da angiogênese (Folkman et al., “*Tumor Angiogenesis*”, Capítulo 10, 206-32, em *Molecular Basis of Cancer*, Mendelsohn et al., eds., W. B. Saunders (1995)). Já foi demonstrado que tumores que aumentam em mais de 2 mm de diâmetro precisam obter o seu próprio suprimento de sangue e o fazem ao induzir o crescimento de novos vasos sanguíneos capilares. Depois que esses novos vasos sanguíneos ficam embutidos nos tumores, eles fornecem nutrientes e fatores de crescimento essenciais para o crescimento dos tumores, assim como um meio para que células de tumores entrem na circulação e enviem metástase para locais distantes, tais como fígado, pulmões ou ossos (Weidner, *New Eng. J. Med.*, 324, 1, 1-8 (1991)). Quando utilizados como drogas em animais que portam tumores, os inibidores naturais de angiogênese podem prevenir o crescimento de pequenos tumores (O’Reilly et al., *Cell*, 79, 315-28 (1994)). Em alguns protocolos, a aplicação de tais inibidores leva à regressão dos tumores e à dormência mesmo após o término do tratamento (O’Reilly et al., *Cell*, 88, 277-85 (1997)). Além disso, o suprimento de inibidores de angiogênese para certos tumores pode potencializar suas

reações a outros regimes terapêuticos (Teischer et al., Int. J. Cancer, 57, 920-25 (1994)).

Doença Vascular Periférica

Doença Vascular Periférica (DVP) é o termo usado para
5 descrever a síndrome clínica de insuficiência vascular fora da circulação
coronária e tipicamente envolvendo a circulação para as extremidades
inferiores. Estima-se que existem de 8 a 12 milhões de pacientes nos EUA
com doença vascular periférica; outros 16,5 milhões não diagnosticados. A
arteriosclerose é de longe a maior causa da doença vascular periférica
10 (DVP), embora um número de processos de doenças discretos possa
contribuir para o seu desenvolvimento e progressão (por ex., diabetes,
vasculite imune e traumas). A DVP arteriosclerótica pode se apresentar de
três maneiras:

1) *DVP assintomática* diagnosticada com base em testes
15 não invasivos (usualmente exames físicos);

2) *Claudicação Intermitente* com sintomas de dores nas
pernas com exercícios; e

3) *Isquemia de membros crítica* com dores nas pernas em
repouso e alterações isquêmicas que ameaçam os membros (usualmente
20 ulcerações cutâneas que não curam ou infectadas).

A prevalência regulada pela idade (média de idade de 66 anos)
da DVP na população dos EUA é de aproximadamente 12%. Dentre os
pacientes com claudicação, 20 – 30% terão sintomas progressivos e 10%
precisarão de amputação para as isquemias em membros críticas. Embora
25 os pacientes com DVP sintomática sofram diminuições significativas de
mobilidade, massa muscular, densidade óssea e qualidade de vida,
atualmente não existem tratamentos médicos eficazes.

A presente divulgação fornece compostos que, quando administrados *in vivo*, inibem o HIF-1 α prolil hidroxilase, desse modo levando a uma expressão maior de genes regulados por HIF, dentre ou outros, fatores angiogênicos, eritropoietina, e enzimas glicolíticas, desse modo resultando em melhora no fluxo sanguíneo, na distribuição de oxigênio e na utilização de energia em tecidos isquêmicos.

Embora muitos estados de doenças sejam ditados pela angiogênese persistente não regulada ou impropriamente regulada, alguns estados de doenças podem ser tratados por aumento da angiogênese. O crescimento e o reparo de tecidos são eventos biológicos em que a proliferação celular e a angiogênese ocorrem. Sendo assim, um aspecto importante da cura de feridas é a revascularização de tecidos danificados por angiogênese.

Feridas

Feridas crônicas, que não curam, são uma grande causa de morbidez prolongada na população humana envelhecida. Este é especialmente o caso nos pacientes de cama ou diabéticos que desenvolvem úlceras de pele graves, e que não curam. Em muitos desses casos, a demora na cura é resultante de um suprimento inadequado de sangue, seja em resultado de pressões contínuas, ou de bloqueios vasculares. A circulação capilar fraca devido à arteriosclerose em pequenas artérias ou estase venosa contribui para a falha no reparo dos tecidos danificados. Tais tecidos são freqüentemente infectados com microorganismos que se proliferam sem o combate dos sistemas de defesa inatos do corpo, os quais requerem tecidos bem vascularizados para eliminar organismos patogênicos de forma eficaz. Em resultado, a maior parte da intervenção terapêutica enfoca a restauração de fluxo sanguíneo para tecidos isquêmicos, desse modo permitindo que nutrientes e fatores imunológicos acessem o local da ferida.

Lesões Ateroscleróticas

As lesões ateroscleróticas em vasos grandes podem ocasionar uma isquemia de tecidos que poderia ser melhorada modulando-se o crescimento dos vasos sanguíneos até o tecido afetado. Por exemplo, lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias podem causar angina e infarto do miocárdio que poderiam ser prevenidos caso se pudesse restaurar o fluxo sanguíneo estimulando-se o crescimento de artérias colaterais. De forma semelhante, lesões ateroscleróticas nas artérias grandes que suprem as pernas podem causar isquemias no músculo esquelético, o que limita a mobilidade e em alguns casos requer a amputação, a qual também pode ser prevenida melhorando-se o fluxo sanguíneo com terapia angiogênica.

Diabetes/Hipertensão

Doenças como a diabetes e a hipertensão são caracterizadas por uma diminuição no número e na densidade de vasos sanguíneos pequenos, como arteríolas e capilares. Estes pequenos vasos sanguíneos são importantes para a distribuição de oxigênio e nutrientes. Uma diminuição no número e na densidade destes vasos contribui para as conseqüências adversas da hipertensão e da diabetes, incluindo a claudicação, úlceras isquêmicas, hipertensão acelerada, e insuficiência renal. Estes males comuns e muitos outros problemas menos comuns, tais como a doença de Burger, podem ser melhorados aumentando-se o número e a densidade de pequenos vasos sanguíneos utilizando terapia angiogênica.

A presente divulgação se refere ainda a formas dos presentes compostos que, sob condições fisiológicas normais em seres humanos ou em outros mamíferos superiores, liberam os compostos descritos aqui. Uma iteração desse aspecto inclui os sais farmacologicamente aceitáveis dos análogos descritos aqui. O formulador, por propósitos de compatibilidade com o modo de administração, excipientes, e outros, pode selecionar uma

forma de sal dos presentes análogos ao invés de uma outra forma, uma vez que os próprios compostos são as espécies ativas que mitigam os processos de doenças descritos aqui.

FORMULAÇÕES

5 A presente divulgação também se refere a composições ou formulações que compreendam inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação. Em geral, as composições da presente divulgação compreendem:

10 a) uma quantidade eficaz de um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação que sejam eficazes para o tratamento da DVP, DAC, insuficiência cardíaca, isquemia e anemia; e

b) um ou mais excipientes.

15 Para os propósitos da presente divulgação, os termos “excipiente” e “portador” são utilizados como sinônimos ao longo da descrição da presente divulgação e tais termos são definidos aqui como “ingredientes que sejam utilizados na prática da formulação de composições farmacêuticas seguras e eficazes”.

20 O formulador irá entender que os excipientes são utilizados principalmente para servir uma quantidade segura, estável e farmacêutica funcional, não apenas como parte do veículo geral da distribuição, mas também como um meio de se obter uma absorção eficaz pelo recipiente do ingrediente ativo. Um excipiente pode preencher um papel simples e direto como o de ser um preenchedor inerte, ou um excipiente como utilizado aqui
25 pode ser parte de um sistema estabilizador de pH ou de revestimento para assegurar uma entrega segura dos ingredientes ao estômago. O formulador pode também tirar vantagem do fato de que os compostos da presente

divulgação possuem potências celulares e propriedades farmacocinéticas melhoradas, assim como uma melhor biodisponibilidade.

Exemplos não limitativos das composições de acordo com a presente divulgação incluem:

- 5 a) de aproximadamente 0,001 mg até aproximadamente 1000 mg de um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação; e
- b) um ou mais excipientes.

10 Um outro exemplo de acordo com a presente divulgação se refere às seguintes composições:

- a) de aproximadamente 0,01 mg até aproximadamente 100 mg de um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação; e
- b) um ou mais excipientes.

15 Mais um exemplo de acordo com a presente divulgação se refere às seguintes composições:

- a) de aproximadamente 0,1 mg até aproximadamente 10 mg de um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação; e
- 20 b) um ou mais excipientes.

 A expressão “quantidade eficaz”, como utilizada aqui, significa “uma quantidade de um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase, dada em doses eficazes e por períodos de tempo necessários para se obter o resultado desejado ou terapêutico”. Uma

25 quantidade eficaz pode variar de acordo com fatores conhecidos na técnica, tais como o estágio da doença, idade, sexo, e peso do ser humano ou animal a ser tratado. Embora regimes de dosagens particulares possam ser

descritos em exemplos aqui, uma pessoa versada na arte poderá perceber que o esquema de dosagem pode ser alterado para fornecer a reação terapêutica ideal. Portanto, não é possível especificar uma “quantidade eficaz” exata. Por exemplo, diversas doses divididas podem ser administradas diariamente ou a dose pode ser proporcionalmente reduzida como indicado segundo as exigências da situação terapêutica. Além disso, as composições da presente divulgação podem ser administradas tão freqüentemente quanto for necessário para se atingir a quantidade terapêutica.

10 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar a anemia.

 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para
15 preparar um medicamento para tratar a angiogênese.

 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar a doença vascular periférica.

 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais
20 dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar feridas.

 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para o tratamento de lesões ateroscleróticas.

25 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar a diabetes.

A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar a hipertensão.

5 A presente divulgação se refere ainda ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para tratar uma doença afetada pelo nível de FCEV, GAPDH e eritropoietina.

10 A presente divulgação também se refere ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para o tratamento de um mal escolhido dentre os males da doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida.

15 A presente divulgação também se refere ao uso de um ou mais dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase revelados aqui para preparar um medicamento para o tratamento de um mal escolhido dentre os males da retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget, 20 oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida, uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales, doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite, histoplasmose ocular presumida, doença de Best, miopia, escavações do 25 disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmose, traumas e complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a vitreoretinopatia proliferativa.

MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO

Aumentando-se a transcrição desses genes HIF-1 visados, os inibidores de HIF-1 α prolil hidroxilase da presente divulgação oferecem um método para aumentar a vascularização de tecidos em um sujeito.

- 5 Como utilizado aqui, “vascularização de tecidos” significa uma reação pró-angiogênica em que vasos sanguíneos ou outros vasos ou dutos se desenvolvem em ou em torno do tecido afligido. O tecido afligido não precisa ser hipóxico ou isquêmico, na medida em que os inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase ajudam a manter ou a estimular a reação
- 10 pró-angiogênica do corpo à hipóxia. Um exemplo não limitativo de “vascularização” inclui a proliferação capilar em uma ferida que não cura ou ao longo das bordas de tecidos isquêmicos. Assim, esses compostos aumentam a capacidade do corpo de revascularizar tecidos danificados ou de aumentar a vasculatura (por ex., para prevenir danos hipóxicos).
- 15 Exemplos não limitativos de “tecidos” incluem: tecido cardíaco, tais como do miocárdio e ventrículos cardíacos; músculos esqueléticos; tecidos neurológicos, tais como os do cerebelo; órgãos internos, tais como o estômago, intestinos, pâncreas, fígado, baço e pulmões; e em extremidades distais como os dedos das mãos e dos pés.

- 20 Estimulada pelo acúmulo da concentração celular de HIF-1 α é a produção do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (FCEV), que é conhecido por sua capacidade de induzir vazamentos vasculares. Foi demonstrado que a tensão de oxigênio é um regulador crucial da expressão de genes do FCEV, tanto *in vitro* como *in vivo*. Durante a indução do
- 25 FCEV foi demonstrado que o FCEV induz a formação de novos vasos funcionais na córnea do camundongo e um fluxo sanguíneo acentuado em um modelo de doença da artéria coronária em cães. Os inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase da presente divulgação oferece um aumento na expressão de múltiplos genes indutíveis por hipóxia, incluindo

o FCEV, GAPDH e eritropoietina (EPO). Adicionalmente, os inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase da presente divulgação aumentam o acúmulo de HIF-1 α no citoplasma e no núcleo. Camundongos transgênicos que expressavam um HIF-1 α constitutivamente ativo na pele adquiriram maior vascularidade térmica e tiveram um aumento de 13 vezes mais em níveis de FCEV.

A presente divulgação se refere a um método para controlar a proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana. O presente método compreende a etapa de administração a um ser humano ou a um mamífero superior de uma quantidade eficaz de uma composição que compreenda um ou mais inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação.

A presente divulgação também se refere ao uso dos inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase humana de acordo com a presente divulgação na fabricação de um medicamento para o tratamento de arritmias atriais e males relacionados.

A presente divulgação também se refere à inibição do fator indutível por hipóxia HIF-1 α prolil hidroxilase no remodelamento e na função miocárdica, desse modo fornecendo meios para induzir a angiogênese em um paciente que esteja experimentando isquemia.

A presente divulgação se refere a um método para tratar a anemia, compreendendo a administração a um ser humano ou mamífero que precise de tratamento de uma quantidade eficaz de um ou mais de inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação.

A presente divulgação se refere a um método para regular a anemia, compreendendo a administração a um ser humano ou mamífero que precise de tratamento de uma quantidade eficaz de um ou mais de

inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação.

A presente divulgação se refere a um método para prevenir a anemia, compreendendo a administração a um ser humano ou mamífero que precise de tratamento de uma quantidade eficaz de um ou mais de inibidores de proteína HIF-1 α prolil hidroxilase de acordo com a presente divulgação.

PROCEDIMENTOS

Ensaio da atividade de EGLN-1

A atividade da enzima EGLN-1 (ou EGLN-3) é determinada utilizando-se espectrometria de massa (ionização de dessorção a laser assistida por matriz, tempo de voo MS, MALDI-TOF MS – para detalhes sobre o ensaio, ver referência (Greis et. al, 2006)). A EGLN-1-179/426 recombinante humana é preparada como descrito acima e nos Dados Suplementares. A EGLN-3 humana recombinante de comprimento completo é preparada de uma forma semelhante; contudo, é necessário utilizar a fusão His-MBP-TVMV-EGLN-3 para o ensaio devido à instabilidade da proteína clivada. Para ambas as enzimas, o peptídeo de HIF-1 α correspondente aos resíduos 556-574 (DLDLEALAPYIPADDDFQL) é utilizado como substrato. A reação é conduzida em um volume total de 50 μ l contendo TrisCl (5 mM; pH 7,5), ascorbato (120 μ M), 2-oxoglutarato (3,2 μ M), HIF-1 α (8,6 μ M), e albumina de soro bovino (0,01%). A enzima, com quantidade predeterminada para hidroxilar 20% do substrato em 20 minutos, é adicionada para dar início à reação. Quando inibidores são utilizados, os compostos são preparados em dimetil sulfoxido em concentração de 10 vezes a final do ensaio. Após 20 minutos na temperatura ambiente, a reação é interrompida transferindo-se 10 μ l da mistura reativa para 50 μ l de uma solução matriz de espectrometria

(ácido α -ciano-4-hidroxicinâmico, 5 mg/ml em 50% acetonitrila / 0,1% TFA, NH_4PO_4 5mM). Dois microlitros da mistura são jogados por sobre uma placa MALDI-TOF para análise com Analisador *MALDI-TOF MS 4700 Proteomics* da *Applied Biosystems* (Foster City, Califórnia, EUA) equipado com um laser Nd:YAG (355 nm, largura de pulso de 3 ns, taxa de repetição de 200 MHz). O produto de peptídeos hidroxilados é identificado no substrato pelo ganho de 16 Da. Dados definidos como o percentual de conversão de substrato em produto são analisados no *GraphPad Prism 4* para calcular valores de IC_{50} .

10 *Ensaio de VEGF ELISA*

Células HEK293 são germinadas em placas de 96 poços revestidas com poli-lisina com 20.000 células por poço em DMEM (1010% FBS, 1% NEAA, 0,1% glutamina). Após incubação por uma noite, as células são lavadas com 100 μl de Opti-MEM (Gibco, CarlsBad, CA, EUA) para remover o soro. O composto em DMSO é diluído em série (começando com 100 μM) em Opti-MEM e adicionada às células. O meio condicionador condicionador é analisado quanto ao VEGF com um kit de imuno-ensaio de VEGF humano *Quantikine* (*R&D Systems*, Minneapolis, MN, EUA). Medições de densidade óptica a 450 nm são registradas utilizando-se o Spectra Max 250 (*Molecular Devices*, Sunnyvale, CA, EUA). Os dados definidos como % de estímulo de DFO são utilizados para calcular os valores da Ec_{50} com o software GraphPad Prism 4 (San Diego, CA, EUA).

Estudo de pata isquêmica de camundongo

25 Todas as manipulações com animais são conduzidas de acordo com o *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals* (*National Academy of Sciences*; Copyright ©1996) e com o *Institutional Animal Care and Use Committee Guidelines na Procter and Gamble Pharmaceuticals*.

Foram estudados camundongos machos C57B1/6 de 9 a 10 semanas de idade do *Charles River Laboratory* (Portage, MI, EUA). Os camundongos recebem dose oral com veículo (tampão de carbonato aquoso, 50 mM; pH 9,0) ou de composto 1 com veículo a 50 mg/Kg ou 100 mg/Kg. Os animais
5 recebem a dose três vezes: no dia 1 às 8:00 h AM e às 5:00 h PM, no dia 2 às 8:00 h AM. Uma hora após a primeira dose, uma ligação arterial unilateral é realizada sob anestesia utilizando-se isoflurano. A artéria femoral é ligada proximalmente à origem da artéria popliteal. O membro contralateral passou por um falso procedimento cirúrgico. A ligação é
10 realizada de forma alternada entre as patas direitas e esquerdas. Duas horas após a dosagem de 8:00 h AM no dia 2, obtemos sangue por haste ventricular enquanto os camundongos eram anestesiados com isoflurano. As amostras de soro para análise de EPO são obtidas utilizando-se tubos de separação de soro de coagulação com gel. O coração, o fígado, e os
15 músculos gastrocnêmios são colhidos, congelados em nitrogênio líquido, e armazenados a -80°C até serem usados.

Ensaio de EPO de soro de camundongo

O EPO de soro de camundongo é detectado utilizando-se o kit Mouse Quantikine Erythropoietin ELISA da *R&D Systems* de acordo com
20 as instruções do fabricante.

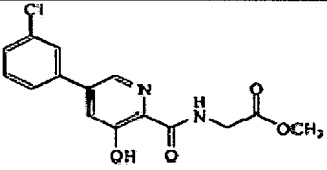
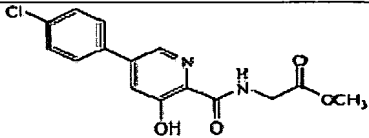
Análise Western Blot de HIF de tecido de camundongo

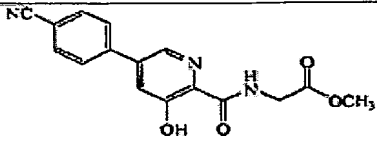
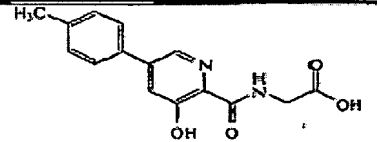
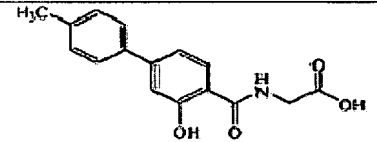
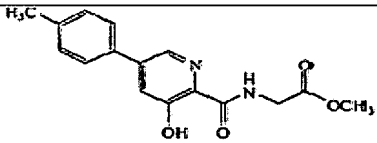
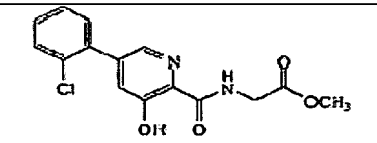
Tecidos de camundongos armazenados a -80°C são moídos com um almofariz e esfriados com nitrogênio líquido. Extratos nucleares são preparados utilizando-se um kit NE-PER (*Pierce Biotechnology*). Para
25 a imunoprecipitação, o extrato nuclear é adicionado ao anticorpo monoclonal do HIF-1 α (Novus, Littleton, CO, EUA) em uma razão de tecido para anticorpo de 200:1. A suspensão é incubada em um micro-tubo centrífugo cônico por 4 horas a 4°C. Grânulos de agarose acoplados com

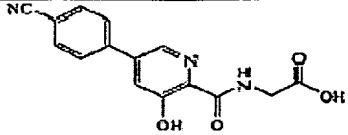
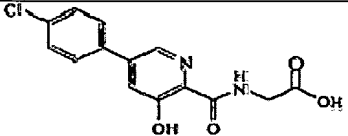
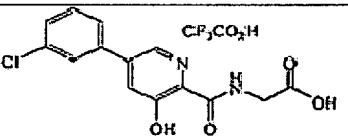
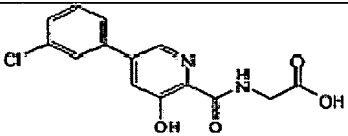
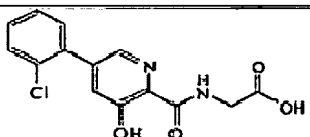
proteína A/G (40 µl de uma suspensão 50%) são então adicionados ao tubo. Após tombamento a 4°C por uma noite, os grânulos são lavados 3 vezes com solução salina tamponada com fosfato congelada. Os grânulos são então preparados para a SDS-PAGE com 40 µl de tampão de amostra de Laemmli. As proteínas separadas em SDS-PAGE são transferidas para lâminas de nitrocelulose com o sistema *XCell-II Blot Module* (Invitrogen, Carlsbad, CA, EUA). Os blots são bloqueados com ASB 5% antes da incubação com um anticorpo de coelho para HIF-1α com diluição de 1:100 (*Novus*). Os *blots* são então lavados com solução salina tamponada com Tris/tampão Tween-20 e incubados com anticorpos secundários anti-coelho de cabra conjugados com raiz-forte e peroxidase (*Pierce*, Rockford, IL, EUA). Os *blots* são desenvolvidos com o reagente ECL (*Amersham*, Piscataway, NJ, EUA). As imagens dos *blots* são capturadas com um scanner *Epson Expression 1600*.

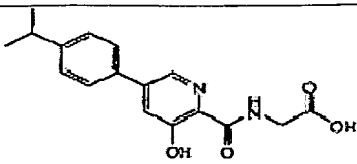
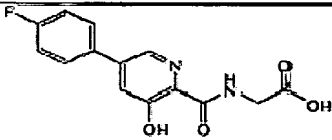
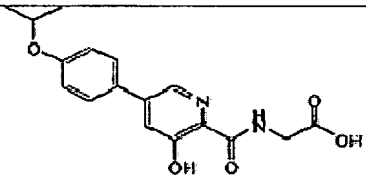
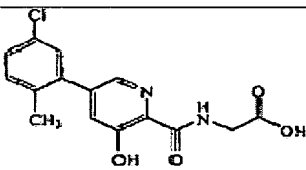
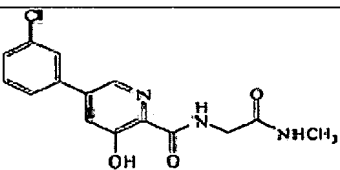
A Tabela XV abaixo fornece exemplos não limitativos da reação *in vivo* para compostos de acordo com a presente divulgação.

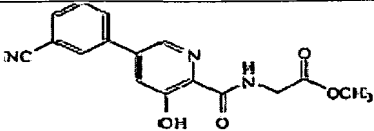
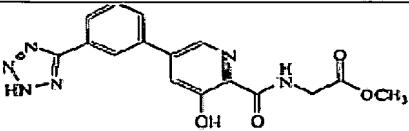
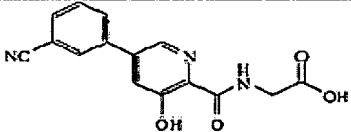
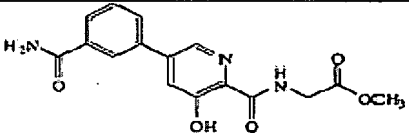
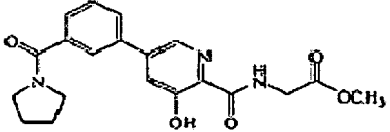
Tabela XV

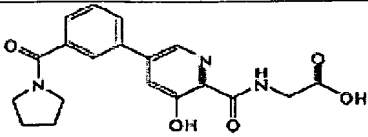
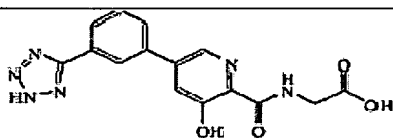
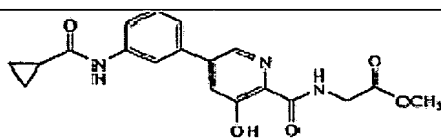
Composto	EGLIN1 IC ₅₀ (µM)	EGLIN3 IC ₅₀ (µM)	VEGF EC ₅₀ (µM)	Reação EPO
 éster metílico de ácido {[5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético	2,8	21,4	9,9 (39)	sim
 éster metílico de ácido {[5-(3-Cloro-	3,7	--	> 100	ND*

fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]- amino}-acético				
 éster metílico de ácido {[5-(4-Ciano- fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]- amino}-acético	5,8	--	> 100	ND
 ácido [(3-Hidroxi-5-(4- metilfenil)piridina-2-carbonil)amino]- acético	0,65	0,18	42,1	sim
 ácido [(3-Hidroxi-4'-metil-bifenil-4- carbonil)-amino]-acético	20	--	> 100	sim
 éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5- (4-metilfenil)piridina-2- carbonil)amino]-acético	4,1	52,3	8,2	ND
 éster metílico de ácido {[5-(2-Cloro- fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]- amino}-acético	6,8	37,5	7,7	sim

 ácido {[5-(2-Cianofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]-amino}-acético	0,099	0,56	4,3	sim
 ácido {[5-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]-amino}-acético	0,24	0,083	--	sim
 sal de ácido trifluoroacético de ácido {[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]-amino}-acético	0,41	--	7,6	ND
 ácido {[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]-amino}-acético	1,1	0,39	--	sim
 ácido {[5-(2-Clorofenil)-3-hidroxi-2-piridinil]-amino}-acético	1,1	0,39	--	sim

 ácido {[5-(4-Isopropilfenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético	0,44	--	15	--
 ácido {[5-(4-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético	0,3	--	> 100	--
 ácido {[5-(4-Isopropoxifenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético	1,6	--	> 100	--
 ácido {[5-(2-Metil-5-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético	2,5	--	3,3	--
 5-(3-Clorofenil)-N-[2-(dimetilamino)-2-oxoetil]-3-hidroxipicolinamida	1,2	1,3	1,4	sim

 éster metílico de ácido {[5-(3-Cianofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-acético	5,1	--	> 100	ND
 éster metílico de ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(2<i>H</i>-tetrazol-5-il)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético	2,6	--	> 100	ND
 ácido {[5-(3-Cianofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético	0,19	--	> 100	ND
 éster metílico de ácido {[5-(3-Carbamoil-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]amino}-acético	11,2	--	50,1	ND
 éster metílico de ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético	2,5	--	> 100	ND

 ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético	0,3	--	> 100	ND
 ácido ({3-Hidroxi-5-[3-(2H-tetrazol-5-il)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético	0,4	--	> 100	ND
 éster metílico de ácido ({5-[3-(Ciclopropanocarbonil-amino)-fenil]-3-hidroxi-piridina-2-carbonil}-amino)-acético	9,2	--	--	ND

* ND = não determinado

As dimensões e valores divulgados aqui não devem ser entendidos como sendo estritamente limitados aos valores numéricos exatos citados. Ao revés, a não ser quando especificado de outra forma, cada uma dessas dimensões pretende significar tanto o valor citado como uma faixa de equivalentes funcionais em torno deste valor. Por exemplo, uma dimensão divulgada como “40 mm” tem a intenção de significar “em torno de 40 mm”.

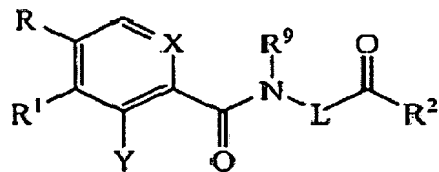
Todos os documentos citados na Descrição Detalhada da Invenção são, em suas partes relevantes aqui incorporados por referência; a citação de qualquer documento não deve ser interpretada como uma admissão de que seja estado da técnica em relação à presente invenção. Na

medida em que qualquer significado ou definição de qualquer termo neste documento conflite com qualquer significado ou definição do mesmo termo em um documento incorporado por referência, o significado ou definição dada àquele termo neste documento deve prevalecer.

- 5 Embora modalidades particulares da presente divulgação tenham sido ilustradas e descritas, seria óbvio para um técnico no assunto que várias outras alterações e modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e escopo da divulgação. É portanto pretendido cobertura nas reivindicações em anexo para todas essas alterações e modificações que
- 10 estejam dentro do escopo desta divulgação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado por** possuir a fórmula:



na qual X é N ou CH;

R e R¹ são cada um deles independentemente uma unidade escolhida dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) fenil substituído ou não substituído; e
- iii) heteroarila substituída ou não substituída;

sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

- i) alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- ii) alcoxi C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- iii) haloalquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênios;
- v) -CN;
- vi) -NHC(O)R⁴;
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) heteroarila; ou

ix) duas substituições podem ser utilizadas em conjunto

para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos;

R⁴ é uma alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica; ou

R^{5a} e R^{5b} podem ser utilizados em conjunto para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos;

R^2 é escolhido dentre:

- i) $-OR^6$; ou
- ii) $-NR^{7a}R^{7b}$;

R^6 é hidrogênio ou alquila C_1-C_4 linear, ramificada ou cíclica;

5 R^{7a} e R^{7b} são cada um independentemente:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1-C_4 linear, ramificada ou cíclica;
- iii) R^{7a} e R^{7b} podem ser utilizados juntos para formar um

anel contendo de 3 a 7 átomos;

10 Y é escolhido dentre:

- i) hidrogênio;
- ii) $-OR^3$;

R^3 é hidrogênio, metil ou etil;

L é uma unidade de ligação que tem a fórmula:

15
$$-[C(R^{8a}R^{8b})]_n-$$

R^{8a} e R^{8b} são cada um independentemente hidrogênio, metil ou etil;

o índice n é de 1 a 3;

R^9 é hidrogênio ou metil.

20 **2.** Composto de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado por** X ser N .

3. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R ser fenil substituído ou não substituído.

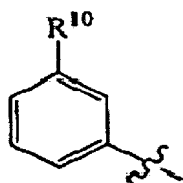
25 **4.** Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser escolhido dentre 2-fluorofenil, 3-fluorofenil, 4-fluorofenil, 2-clorofenil, 3-clorofenil e 4-clorofenil.

5. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser escolhido dentre 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-

metoxifenil, 2-etoxifenil, 4-etoxifenil, 2-*iso*-propoxifenil, 3-*iso*-propoxifenil, 4-*iso*-propoxifenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil e 4-cianofenil.

6. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser escolhido dentre 2-metoxifenil, 3-metoxifenil, 4-metoxifenil, 2-etoxifenil, 4-etoxifenil, 2-*iso*-propoxifenil, 3-*iso*-propoxifenil, 4-*iso*-propoxifenil, 2-cianofenil, 3-cianofenil e 4-cianofenil.

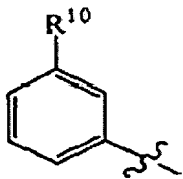
7. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser uma unidade que possui a fórmula:



na qual R^{10} tem a fórmula $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$; R^{5a} e R^{5b} são cada um deles hidrogênio ou R^{5a} e R^{5b} são utilizados juntos para formar um anel contendo 5 ou 6 átomos.

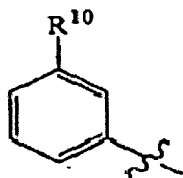
8. Composto de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado por** R^{5a} e R^{5b} serem utilizados juntos para formar um anel de pirrolidin-1-il.

9. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser uma unidade que tem a fórmula:



na qual R^{10} tem a fórmula $-NHC(O)R^4$; R^4 é uma unidade escolhida dentre metil, etil, n-propil, *iso*-propil e ciclo-propil.

10. Composto de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado por** R ser uma unidade que tem a fórmula:



na qual R^{10} é uma unidade de heteroarila escolhida dentre 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il e tiofeno-3-il.

5 **11.** Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R ser heteroarila substituída ou não substituída.

12. Composto de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** R ser uma unidade escolhida dentre piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-4-il.

13. Composto de acordo com a reivindicação 11, **caracterizado por** R ser uma unidade escolhida dentre tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il e tiofeno-3-il.

15 **14.** Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^2 ser $-OR^6$; R^6 sendo hidrogênio ou metil.

15. Composto de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** R^6 ser hidrogênio.

20 **16.** Composto de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado por** R^6 ser metil.

17. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^2 ser $-NR^{7a}R^{7b}$; R^{7a} e R^{7b} sendo cada um independentemente hidrogênio, metil ou etil.

25 **18.** Composto de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado por** R^2 ser escolhido dentre:

- i) $-NH_2$;
- ii) $-NHCH_3$; ou

iii) $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

19. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** R^3 ser hidrogênio ou metil.

20. Composto de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado por** R^3 ser hidrogênio.

21. Composto de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado por** L possuir a fórmula escolhida dentre:

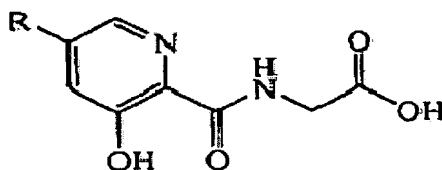
i) $-\text{CH}_2-$;

ii) $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; ou

10 iii) $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

22. Composto de acordo com a reivindicação 21, **caracterizado por** L possuir a fórmula $-\text{CH}_2-$.

23. Composto **caracterizado por** possuir a fórmula:



15 na qual R é um fenil substituído ou não substituído;
as referidas substituições são escolhidas dentre:

i) alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;

ii) alcoxi C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;

iii) haloalquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;

20 iv) halogênios;

v) $-\text{CN}$;

vi) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^4$;

vii) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$;

viii) heteroarila; ou

25 ix) duas substituições podem ser utilizadas em conjunto
para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos;

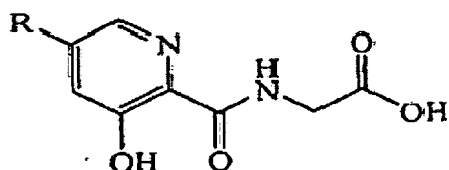
R^4 é uma alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;

R^{5a} e R^{5b} são cada um deles independentemente:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica; ou
- iii) R^{5a} e R^{5b} podem ser utilizados juntos para formar um

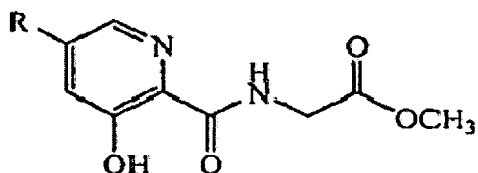
5 anel contendo de 3 a 7 átomos.

24. Composto caracterizado por possuir a fórmula:



na qual R é uma unidade de heteroarila escolhida dentre tiazol-
2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-
10 2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-
il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, isoquinolin-1-il,
isoquinolin-3-il, e isoquinolin-4-il.

25. Composto caracterizado por possuir a fórmula:



15 na qual R é um fenil substituído ou não substituído;
as referidas substituições são escolhidas dentre:

- i) alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;
- ii) alcoxi C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;
- iii) haloalquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênios;
- v) $-CN$;
- vi) $-NHC(O)R^4$;
- vii) $-C(O)NR^{5a}R^{5b}$;
- viii) heteroarila; ou

20

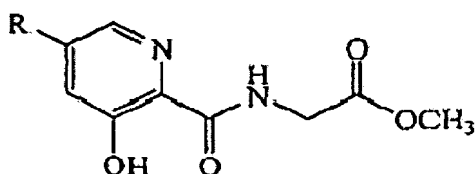
ix) duas substituições podem ser utilizadas em conjunto para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos;

R^4 é uma alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica;

R^{5a} e R^{5b} são cada um deles independentemente:

- 5 i) hidrogênio;
 ii) alquila C_1 - C_4 linear, ramificada ou cíclica; ou
 iii) R^{5a} e R^{5b} podem ser utilizados juntos para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos.

26. Composto **caracterizado por** ter a fórmula:



10

na qual R é uma unidade de heteroarila escolhida dentre tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, isoquinolin-1-il, 15 isoquinolin-3-il, e isoquinolin-4-il.

27. Composto **caracterizado por** ser escolhido dentre:

éster metílico de ácido {[5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;

20 éster metílico de ácido {[5-(4-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;

éster metílico de ácido {[5-(2-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;

éster metílico de ácido {[5-(4-Fluoro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-acético;

25 éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]acético;

éster metílico de ácido {[3-Hidroxi-5-(4-isopropil-fenil)-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

éster metílico de ácido {[5-(4-Etil-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

éster metílico de ácido {[3-Hidroxi-5-(3-trifluorometil-fenil)-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

5 éster metílico de ácido {[5-(4-Ciano-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

éster metílico de ácido {[5-(3-Ciano-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

10 éster metílico de ácido {[5-(3-Carbamoil-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}acético;

éster metílico de ácido ((3-Hidroxi-5-[3-(pirrolidina-1-carbonil)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético;

éster metílico de ácido ((5-[3-(Ciclopropanocarbonil-amino)-fenil]-3-hidroxi-piridina-2-carbonil}-amino)-acético

15 éster metílico de ácido ((3-Hidroxi-5-[3-(2*H*-tetrazol-5-il)-fenil]-piridina-2-carbonil}-amino)-acético;

éster metílico de ácido [(5-Hidroxi-[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]-acético;

20 éster metílico de ácido [(5'-Hidroxi-[2,3']bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-acético;

éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético;

éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-isoquinolin-4-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético;

25 éster metílico de ácido [(3-Hidroxi-5-tiazol-2-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético;

ácido [5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]aminol-acético;

ácido { [5- (4-, Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil] amino 1 – acético;

30 ácido {[5-(2-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino } –acético;

ácido {[5-(4-Fluorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético;

ácido [(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)piridina-2-carbonil)amino]-acético;

ácido {[5-(4-Etilfenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]aminol-acético;

ácido 1[3 -Hidroxi-5-(4-isopropilfenil)piridina-2-carbonil]ami }-acético;

- ácido {[3-Hidroxi-5-(3-trifluorometilfenil)piridina-2-carbonil]aminol-
acético;
- ácido {[5-(4-Cianofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino};
- ácido f[5-(3-Cianofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético
5 acid;
- ácido {[5-(5-Cloro-2-metilfenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-
acético acid;
- ácido {[3-Hidroxi-5-(4-isopropoxifenil)piridina-2-carbonil] amino) -
acético acid;
- 10 ácido ((543-(Ciclopropanecarbonilamino)fenil)-3-hidroxi-piridina-2-
carbonil)-amino)-acético;
- ácido({[3-Hidroxi-513-(pirrolidine- 1 -carbonil)fenil-piridina-2-
carbonil}amino)-acético;
- ácido (({3-Hidroxi-543-(2H-tetrazol-5-il)fenil-piridina-2-carbonil}-
15 amino)-acético;
- ácido [(5'-Hidroxi-[2,3]bipiridinil-6'-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(5-Hidroxi-[3,3']bipiridinil-6-carbonil)-amino]acético;
- ácido [(3-Hidroxi-5-pirimidin-5-il-piridina-2-carbonil)-amino]acético
acid;
- 20 ácido [(3-Hidroxi-5-tiazol-2-il-piridina-2-carbonil)-amino]-acético;
- ácido {[5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3 -hidroxi-piridina-2-
carbonil]-amino } -acético;
- éster etílico de ácido [(4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-
acético;
- 25 éster etílico de ácido [(3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-
acético;
- ácido [(4'-Cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;
- ácido [(3-Hidroxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;
- ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico
30 dimetilcarbamoilmetil-amida;
- éster etílico de ácido [(3-Hidroxi-5-isoquinolin-4-il-piridina-2-carbonil)-
amino]-acético;
- éster etílico de ácido [(3-Hidroxi-5-tiazol-2-il-piridina-2-carbonil)-
amino]-acético;

éster etílico de ácido {5-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-3 -hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino } -acético;

éster etílico de ácido[(4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;

5 éster etílico de ácido [(3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(4'-Cloro-3-hidroxi-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;

ácido [(3-Hidroxi-4'-metil-bifenil-4-carbonil)-amino]-acético;

ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico
10 dimetilcarbamoilmetil-amida;

ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil-amida;

ácido 5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico carbamoilmetil-amida;

15 ácido 5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico (isopropilcarbamoil-metil)amida

ácido 3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carboxílico metilcarbamoil-metil-amida

ácido 5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carboxílico metilcarbamoil-
20 metilamida;

éster metílico de ácido 2-{[5-(3-Cloro-fenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico;

ácido 2- { [5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino } -2-metil-propiónico;

25 éster etílico de ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]propiónico;

éster etílico de ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(3-clorofenil)-piridina-2-carbonil)-aminol-propiónico;

ácido 3-{[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-aminol-
30 propiónico;

ácido 3-[(3-Hidroxi-5-(4-metilfenil)-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico;

ácido 2-[5-(3-Clorofenil)-3-hidroxi-piridina-2-carbonil]-amino}-2-metil-propiónico;

5-(3-Clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carboxílico acid (1-metil-l-metilcarbamoil- etil)-amida;

éster metílico de ácido [(4-(4-Metilfenil)ppidine-2-carbonil)amino]-acético;

5 éster metílico de ácido {[4-(4-Cianofenil)piridina-2-carbonil]aminol-acético;

éster metílico de ácido ([4-(4-Clorofenil)piridina-2-carbonil]aminol-acético;

10 éster metílico de ácido {[4-(3-Clorofenil)ppidine-2-carbonil]aminol-acético;

éster metílico de ácido {[4-(2-Clorofenil)piridina-2-carbonil]aminol-acético;

ácido [(4-(4-Metil-fenippiridina-2-carbonil)-amino]-acético;

15 ácido {[4-(4-Cianofenil)piridina-2-carbonil]aminol-acético;

ácido {[4-(4-Clorofenippiridina-2-carbonil)-amino}-acético;

ácido { [4-(3-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino } -acético;

ácido {[4-(2-Clorofenil)piridina-2-carbonil]amino}-acético;

[(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético acid tent-butyl ester;

ácido [(3,5-Dihidroxi-piridina-2-carbonil)-amino}-acético;

20 [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético acid tert-butyl ester;

[(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético acid (30); a uma solução de {(3-hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-acético acid tert-butyl ester;

éster metílico de ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico;

ácido 4'-Cloro-3-metoxi-bifenil-4-carboxílico;

25 éster metílico de ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico;

ácido 3-Metoxi-4'-metil-bifenil-4-carboxílico;

ácido [(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-metil-amino]-acético;

éster metílico de ácido 2-(S)-[(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico;

30 éster metílico de ácido 1-(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-pirrolidina-2-carboxílico; e

ácido 2S-[(3-Hidroxi-piridina-2-carbonil)-amino]-propiónico.

28. Composição caracterizada por compreender:

A) um ou mais compostos de acordo com a reivindicação 1;

e

B) um ou mais excipientes ou portadores.

29. Método para tratar uma doença escolhida dentre os
5 males da retinopatia diabética, degeneração macular, câncer, anemia
falciforme, sarcoidose, sífilis, pseudoxantoma elástico, doença de Paget,
oclusão de veias, oclusão de artérias, doença obstrutiva da carótida,
uveíte/vitreíte crônica, infecções micro-bacterianas, doença de Lyme, lúpus
eritematoso sistêmico, retinopatia da prematuridade, doença de Eales,
10 doença de Behcet, infecções causadoras de retinite ou coroidite,
histoplasmose ocular presumida, doença de Best, miopia, escavações do
disco óptico, doença de Stargardt, uveíte intermediária, descolamento de
retina crônico, síndrome da hiperviscosidade, toxoplasmose, traumas e
complicações pós-laser, doenças associadas com a rubeosis, e a
15 vitreoretinopatia proliferativa **caracterizado por** compreender a
administração a um ser humano de um composto como definido na
reivindicação 1.

30. Método para tratar uma doença escolhida dentre os
males da doença de Crohn e colite ulcerativa, psoríase, sarcoidose, artrite
20 reumatóide, hemangiomas, doença de Osler-Weber-Rendu, ou
telangiectasia hemorrágica hereditária, tumores sólidos ou originados no
sangue, e síndrome da imunodeficiência adquirida, **caracterizado por**
compreender a administração a um ser humano de um composto como
definido na reivindicação 1.

25 31. Método para tratar uma doença escolhida dentre os
males da isquemia de músculo esquelético e do miocárdio, derrame, doença
da artéria coronária, doença vascular periférica, **caracterizado por**
compreender a administração a um ser humano de um composto como
definido na reivindicação 1.

32. Método para regular a angiogênese em um ser humano, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano de um composto como definido na reivindicação 1.

5 33. Método para vascularizar tecidos isquêmicos em um ser humano, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano de um composto como definido na reivindicação 1.

34. Método para promover o desenvolvimento de substitutos de enxertos de pele, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano de um composto como definido na reivindicação 1.

10 35. Método para promover reparação de tecidos no contexto de procedimentos de reparação de tecidos orientada (GTR), **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano de um composto como definido na reivindicação 1.

15 36. Método para tratar a anemia em um ser humano ou em um mamífero, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano ou mamífero de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 e 23 a 27.

20 37. Método para regular a anemia em um ser humano ou em um mamífero, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano ou mamífero de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 e 23 a 27.

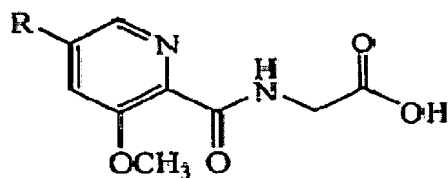
25 38. Método para prevenir a anemia em um ser humano ou em um mamífero, **caracterizado por** compreender a administração a um ser humano ou mamífero de uma quantidade eficaz de um ou mais compostos como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 e 23 a 27.

39. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 23 a 27, **caracterizado pelo** composto ser um portador farmacologicamente aceitável de grupos básicos ou de grupos ácidos.

40. Composto de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado pelos** compostos serem sais que compreendam ânions escolhidos dentre cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, carbonato, bicarbonato, fosfato, formato, acetato, propionato, butirato, piruvato, lactato, oxalato, malonato, maleato, succinato, tartrato, fumarato e citrato.

41. Composto de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado pelos** compostos serem sais que compreendam cátions escolhidos dentre sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio e bismuto.

42. Composto de acordo com a reivindicação 1 que possui a fórmula:



caracterizado por R ser fenil substituído ou não substituído; sendo as referidas substituições escolhidas dentre:

- i) alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- ii) alcoxi C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;
- iii) haloalquila linear, ramificada ou cíclica;
- iv) halogênios;
- v) -CN;
- vi) -NHC(O)R⁴;
- vii) -C(O)NR^{5a}R^{5b};
- viii) heteroarila; ou
- ix) duas substituições podem ser utilizadas em conjunto para formar um anel fundido contendo de 5 a 7 átomos;

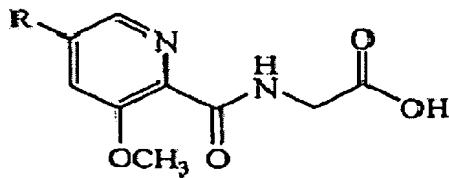
R⁴ é alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica;

R^{5a} e R^{5b} são cada um independentemente:

- i) hidrogênio;
- ii) alquila C₁-C₄ linear, ramificada ou cíclica; ou

iii) R^{5a} e R^{5b} podem ser utilizados juntamente para formar um anel contendo de 3 a 7 átomos.

43. Composto de acordo com a reivindicação 1 que possui a fórmula:



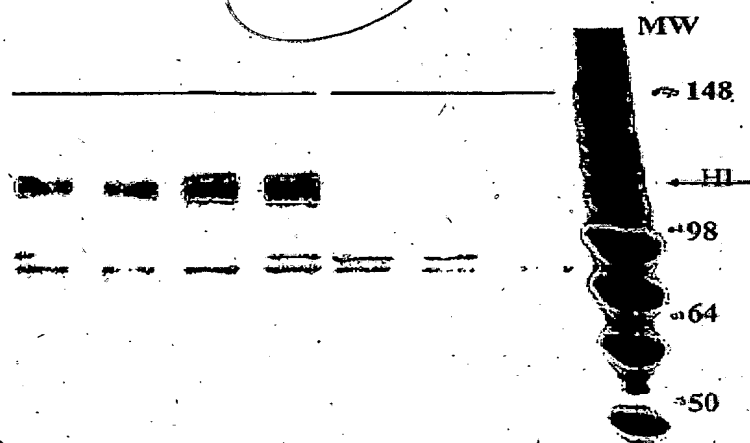
5

caracterizado por R ser uma unidade de heteroarila escolhida dentre tiazol-2-il, tiazol-4-il, 1,2,3,4-tetrazol-5-il, [1,2,4]triazol-5-il, imidazol-2-il, furan-2-il, furan-3-il, tiofeno-2-il, tiofeno-3-il, piridin-2-il, piridin-3-il, piridin-4-il, pirimidin-2-il, pirimidin-4-il, pirimidin-5-il, isoquinolin-1-il, isoquinolin-3-il e isoquinolin-4-il.

10

44. Sal farmaceuticamente aceitável **caracterizado por** ser definido nas reivindicações 1 a 27, 42 ou 43.

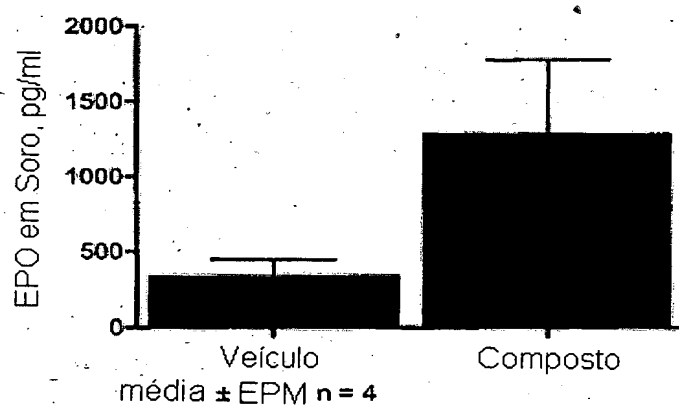
Figura 1



Análise imunoblot de extratos nucleares demonstrando a estabilização de HIF-1alfa em fígado de camundongo por ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxi-piridina-carbonil]amino-acético}

Figura 2

Níveis elevados de eritropoietina em soro de camundongo após dosagem oral de um composto, ácido {[5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carbonil]amino}-acético em comparação com um veículo.



RESUMO**Pedido de Patente de Invenção para “INIBIDORES DE PROLIL HIDROXILASE E MÉTODOS DE UTILIZAÇÃO”**

A presente divulgação se refere a inibidores de prolil
5 hidroxilase de HIF-1 α , composições que compreendam os inibidores de
prolil hidroxilase de HIF-1 α descritos aqui, e a métodos para controlar,
entre outras, a Doença Vascular Periférica (DVP), Doença Arterial
Coronária (DAC), insuficiência cardíaca, isquemia, e anemia.