

(11) Número de Publicação: **PT 2117523 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/12 (2014.01) **C07D 405/12** (2014.01)

C07D 409/12 (2014.01) **A61K 31/4155**

(2014.01)

A61P 35/00 (2014.01) **A61P 19/02** (2014.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2008.02.07**

(30) Prioridade(s): **2007.02.07 US 888586 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2009.11.18**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.06.25**
186/2014

(73) Titular(es):

GLAXOSMITHKLINE LLC

**CORP. SERV. COMP., 2711 CENTERVILLE
ROAD, SUITE 400, WILMINGTON DELAWARE
19808**

US

(72) Inventor(es):

MARK ANDREW SEEFELD

US

MEAGAN B. ROUSE

US

DIRK A. HEERDING

US

SIMON PEACE

GB

DENNIS S. YAMASHITA

US

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **INIBIDORES DE ACTIVIDADE DE AKT**

(57) Resumo:

SÃO DESENVOLVIDOS COMPOSTOS DE CARBOXAMIDA HETEROCÍCLICA, UTILIZAÇÃO DESTES COMPOSTOS COMO INIBIDORES DA CTIVIDADE DA PROTEÍNA QUINASE B E NO TRATAMENTO DO CANCRO DA ARTRITE.

RESUMO

"INIBIDORES DE ACTIVIDADE DE AKT"

São desenvolvidos **c**ompostos de carboxamida heterocíclica, a utilização destes compostos como inibidores da actividade da proteína quinase B e no tratamento do cancro e da artrite.

DESCRIÇÃO**"INIBIDORES DE ACTIVIDADE DE AKT"**Âmbito da Invenção

A presente invenção relaciona-se com os novos compostos de carboxamida heterocíclica, a utilização destes compostos como inibidores da actividade da proteína quinase B (daqui em diante PKB/Akt, PKB ou Akt) e no tratamento do cancro e da artrite.

Antecedentes da Invenção

A invenção relaciona-se com os compostos que contêm carboxamida heterocíclica que são inibidores da actividade de uma ou mais das isoformas da serina/treonina quinase, Akt (também conhecida como proteína quinase B), adequadamente os compostos da invenção são inibidores da actividade de todas as três isoformas da serina/treonina quinase, Akt. A presente invenção também se relaciona com as composições farmacêuticas que compreendem estes compostos e os métodos que utilizam os referidos compostos no tratamento do cancro e da artrite (Liu et al. Current Opin. Pharmacology 3:317-22 (2003)).

A apoptose (morte programada das células) desem-

penha um papel importante no desenvolvimento embrionário e na patogénese de diversas doenças, tais como as doenças neuronais degenerativas, doenças cardiovasculares e cancro. O trabalho recente levou à identificação de diversos produtos pro- e anti-apoptóticos na regulação ou execução de morte programada de células. A expressão de genes anti-apoptóticos, tais como o Bcl2 ou o Bcl-x_L, inibe a morte celular apoptótica induzida por diversos estímulos. Por outro lado, a expressão de genes anti-apoptóticos, tais como o Bax ou Bad, leva à morte celular programada (Adam et al. Science, 281:1322-1326 (1998). A execução de morte celular programada é mediada por caspase-1 relacionada com as proteinases que compreendem a caspase-3, caspase-7, caspase-8 e caspase-9 etc. (Thomberry et al. Science, 281: 1312-1316 (1998).

A via fosfatidinositol 3'-OH quinase (PI3K)/Akt/PKB parece importante para a regulação da sobrevivência celular/morte celular (Kulik et al. Mol, Cell.Biol. 17:1595-1606 (1997); Franke et al, Cell, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. Nature 385:544-548 (1997) Hemmings Science, 275:628-630 (1997); Dudek et al., Science, 275:661-665 (1997). Os factores de sobrevivência, tais como factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), factor de crescimento dos nervos (NGF) e factor-1 de crescimento insulino-semelhante (IGF-1), promove a sobrevivência celular em diversas condições por indução da actividade de PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). A PI3K activada leva à produção de (3,5,5)-trifosfato de

fosfatidinositol (Ptdins(3,4,5)-P3), que se liga por sua vez, e promove a activação de, serina/treonina quinase Akt, que possui um (PH)-domínio de homologia da *pleckstrina* (Frankie et al Cell, 81:727-736 (1995), Hemmings Science, 277-534 (1997); Downward, Curr. Opin. Cell Biol. 10:262-267 (1998), Alessi et al., EMBO J. 15:6541-6551 (1996). Os inibidores específicos de PI3K ou mutantes Akt/PKB de domínio negativo anulam as actividades que promovem a sobrevivência destes factores de crescimento ou citocinas. Foi anteriormente desenvolvido que os inibidores de PI3K (LY294002 ou wortmannin) bloqueiam a actividade de Akt/PKB por quinases em contracorrente. Adicionalmente a introdução de mutantes de Akt/PKB ou PI3K constituidamente activos promovem a sobrevivência das células em condições em que normalmente ocorre a morte de células apoptóticas (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

A análise de níveis de Akt em tumores humanos mostraram que o Akt12 está sobre expresso num número significativo de cancros de ovário (J.Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acd. Sci. USA 89: 9267-9271 (1992) e do pâncreas (J.Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acd. Sci. USA 93: 3636-3641 (1996). Analogamente, verificou-se que o Akt3 estava sobre expresso nas linhas celulares dos cancros da mama e da próstata (Nakatani et al. J.Biol. Chem 274: 21528-21523 (1999). Demonstrou-se que o Akt-2 estava sobre expresso em 12% de carcinomas ovarianos e que o aumento de Akt era principalmente frequente em 50% de tumores indiferenciados, sugerindo que o AKt pode estar associado à

agressividade do tumor (Bellacosa et al., Int.J.Cancer, 64, pp. 280-285, 1995). A actividade de quinase Akt1 foi verificada nos cancros da mama, ovário e próstata Sun et al., Am. J. Pathol. 159: 431-7 (2001).

O supressor tumoral PTEN, uma fosfatase lípida e proteica que remove especificamente o 3'fosfato de PtdIns(3,4,5)P3, é um regulador negativo da via PI3K/Akt (Li et al. Science, 275: 1943-1947 (1997), Stambolic et al. Cell, 95: 29-39 (1998), Sun et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 6199-6204 (1999). Mutações de linhas germinativas de PTEN são responsáveis pelos síndromas de cancro humano tais como a doença de Cowden (Liaw et al. Nature Genetics 16:64-67 (1997). O PTEN é suprimido numa grande percentagem de tumores do ser humano e as linhas de células tumorais sem PTEN funcional revelam níveis elevados de Akt activado (Li et al.supra, Guldberg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997).

Estas observações demonstram que a via PI3K/Akt desempenha papel importante na regulação da sobrevivência celular ou apoptose na tumorigénese.

Foram identificados os três membros da sub-família Akt/PKB do segundo-mensageiro regulado pelas proteínas cinases serina/treonina e designadas por Akt1/PkB α , Akt2/PkB β , Akt3/PkB γ , respectivamente. As isoformas são homólogas especialmente em regiões que

codificam domínios catalíticos. Os Akt/PkBs são activados por eventos de fosforilação que ocorrem na resposta para sinalizar PI3K. O PI3K fosforila a membrana inositol dos fosfolípidos, gerando os mensageiros secundários 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol e 3,4-bisfosfato de fosfatidilinositol, que tem demonstrado ligar ao domínio PH de Akt/PKB. O modelo corrente de activação de Akt/PKB propõe o recrutamento da enzima para a membrana por fosfoinosítidos, em que a fosforilação dos locais regulatórios de Akt/PKB pelas quinases que ocorrem em contracorrente (B.A. Hemmings, Science 275:628-630 (1997); B-A. Hemmings, Science 276:534 (1997); J. Downward, Science 279: 673-674 (1998)).

A fosforilação de Akt/PKB ocorre em dois locais regulatórios, Thr³⁰⁸ no loop de activação de domínio catalítico e em Ser⁴⁷³ próximo dos terminos carboxi (D.R. Alessi et al. EMBO J. 15:6541-6551 (1996) e R. Meier et al. J.Biol. Chem, 272: 30491-30497 (1997)). Os locais de fosforilação regulatória equivalente ocorrem em Akt2/PKB β e Akt3/PKB γ . A quinase em contracorrente, que fosforila Akt/PKB no local de loop de activação foi clonada e o 3'-fosfoinosítido finalizado dependente da proteína quinase 1 (PDK1). O PDK1 fosforila não só Akt/PKB, mas também S6 quinase ribossomal p70, p90RSK, e a quinase regulada por glucocorticoide (SGK), e a proteína quinase C. A quinase em contracorrente, que fosforila Akt/PKB no local regulatório próximo do terminus carboxi não foi identificado ainda, mas estudos recentes impõem um papel para a quinase ligada à integrina (ILK-1), uma serina/treonina proteína quinase ou auto-fosforilação.

A inibição da activação e actividade de AKT pode ser conseguida por inibição de PI3K com inibidores tais como LY294002 e wortmannin. Contudo, a inibição de PI3K tem a capacidade de afectar indiscriminadamente não só as três isozimas Akt mas também outras moléculas que sinalizam contidas no domínio de PH que são dependentes de família Tec das tirosinas quinases. Além disso foram descritas que Akt pode ser activada por factores de crescimento que são independentes de PI3K.

Alternativamente, a actividade Akt pode ser inibida por bloqueio da actividade da quinase PDK1 em contracorrente. O composto UCN-01 é um inibidor de PDK1 citado. Biochem. J. 375(2):255(2003). Novamente, a inibição de PDK1 pode resultar na inibição de múltiplas proteínas quinases cujas actividades dependem de PDK1, tais como as isoformas PKC, SGK, e S6 quinases (Williams et al. Curr. Biol. 10:439-488 (2000).

Os inibidores de moléculas pequenas de Akt são úteis no tratamento de tumores, principalmente os de Akt activado (e.g. tumores inexpressivos de PTEN e tumores com mutações "ras"). O PTEN é um regulador negativo crítico e a sua função perdeu-se em muitos cancros, incluindo carcinomas da mama e da próstata, glioblastomas, e diversos síndromas cancerosos que compreendem o síndrome de Bannan-Zonana (Maehama, et al. Annual Review of Biochemistry, 70:247(2001), doença de Cowden Parsons, R; Simpson, L.

methods in Molecular Biology (Totowa, NJ, United States), 222 (Tumor Suppressor Genes, Volume 1): 147 (2003), e Lhermitte-Duclos disease (Backman, S. et al., Current Opinion in Neurobiology, 12(5):516 (2002)). A Akt3 é ultra-regulada em cancros da mama nos receptores deficientes em estrogénio e nas linhas celulares do cancro da próstata independente de androgénio e Akt2 está sobre-expresso nos carcinomas ovariano e pancreático. A Akt1 está aumentada nos carcinomas gástricos (Staal et al. Breast Cancer Res. 5: R37-R44(2003)). Portanto uma molécula pequena de inibidor de Akt é expectável ser útil para o tratamento destes tipos de cancro bem outros tipos de cancro. Os inibidores Akt também são uteis em combinação com outros agentes anticancerígenos e quimioterapêuticos.

É um objecto da presente invenção proporcionar novos compostos que são inibidores de Akt/PKB.

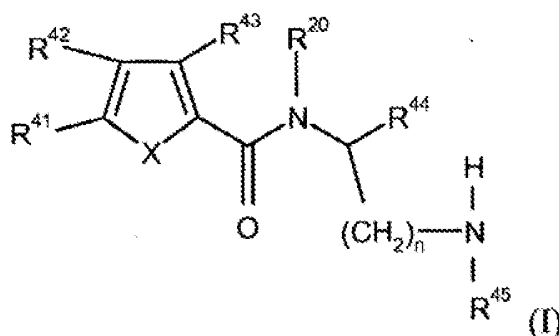
É também um objecto da presente invenção proporcionar composições farmacêuticas que compreendam um veículo farmacêutico e compostos úteis nos métodos da invenção.

É também um objecto da presente invenção proporcionar um método para o tratamento de cancro que compreende a administração destes inibidores de actividade de Akt/PKb.

É também um objecto da presente invenção

proporcionar um método para o tratamento da artrite que compreende a administração destes inibidores de actividade de Akt/PKB.

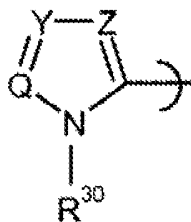
Esta invenção relaciona-se com os compostos de fórmula (I)



em que

R^{41} é seleccionado a partir de: cloro, etilo, metilo e metóxi;

R^{42} é



em que

Q é azoto, Y é -CH- e Z é -C(R^{48})-, e

R^{30} é seleccionado a partir de metilo e etilo,

onde R^{48} é seleccionado a partir de: hidrogénio, metilo, cloro e bromo;

R^{43} é hidrogénio;

R^{44} é -CH₂-fenilo em que fenilo é substituído por um ou dois substituintes seleccionados a partir flúor e

trifluormetilo;

R⁴⁵ é hidrogénio

R²⁰ é hidrogénio;

X é seleccionado a partir de O e S e

n é 1;

e/ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis,

Compreendidos entre os compostos úteis na presente invenção estão:

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
N-((1*S*)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{ (1*S*)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([4-fluorofenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([4-fluorofenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-fluorofenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([4-fluorofenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([4-fluorofenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-fluorofenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-fluorofenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((S)-2-amino-1-([3-fluorofenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([4-fluorofenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-6-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-4-(metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)-4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]meti}etil)-4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi)-2-tiofeno carboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)meti]etil}-4-(4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno-carboxamida;

N{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[3-(fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-furanocarboxamida;
e/ou sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os compostos de Fórmula (I) estão compreendidos nas composições farmacêuticas da invenção e utilizados nos métodos da invenção.

Alguns dos compostos aqui descritos podem conter um ou mais átomos quirais, ou podem eventualmente serem capazes de existir como dois enantiómeros. Concordantemente, os compostos da invenção compreendem misturas de enantiómeros bem como enantiómeros purificados ou misturas enantiomericamente enriquecidas. Também, é entendido que todos tautómeros e misturas de tautómeros estão compreendidos no âmbito dos compostos de Fórmula (I).

Alguns compostos aqui descritos podem formar um solvato que é entendido ser um complexo de estequiometria variável formado por um soluto (nesta invenção, um composto de Fórmula I, um seu sal) e um solvente. Estes solventes

para este propósito da invenção não podem interferir com a actividade biológica do soluto. Os exemplos de solventes adequados, compreendem, mas não estão limitados a, água, metanol, etanol, e ácido acético. Preferencialmente o solvente utilizado é um solvente farmacêuticamente aceitável. Os exemplos de solventes adequados, compreendem, sem limitação, água, etanol, e ácido acético. Mais preferencialmente o solvente utilizado é a água.

O termo "substituído" como aqui utilizado, salvo definido de outro modo, significa que a unidade química sujeita tem a partir de um até cinco substituintes, adequadamente desde um até três substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em: $-\text{CO}_2\text{R}^{20}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, hidroxi- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alcoxi}$, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquil-amino}$, amino $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, di $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquil-amino}$, hidroxi, nitro, tetrazole, ciano, oxo, halogéneo e trifluorometilo, em que R^{20} é seleccionado a partir de hidrogénio, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, e trifluorometilo.

Adequadamente, o termo "substituído" como aqui utilizado significa que a unidade química sujeita tem desde um até três substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, hidroxi $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alcoxi}$, amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquil-amino}$, amino $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquilo}$, di $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alquil-amino}$, hidroxi, nitro, tetrazole, ciano, oxo, halogéneo e trifluorometilo.

Adequadamente, o termo "substituído" como aqui

utilizado significa que a unidade química sujeita tem desde um até três substituintes, seleccionados a partir do grupo que consiste em: halogéneo e trifluorometilo.

Pelo termo "heteroátomo" como aqui utilizado significa oxigénio, azoto ou enxofre.

Pelo termo "halogéneo" como aqui utilizado significa um substituinte seleccionado a partir de bromo, iodo, cloro e flúor.

Pelo termo "tratamento" e seus derivados como aqui utilizado significa terapia profiláctica e terapêutica. Terapia profilática é apropriada, por exemplo, quando um sujeito é considerado de alto risco para desenvolver cancro, ou quando o sujeito foi exposto a um carcinogéneo.

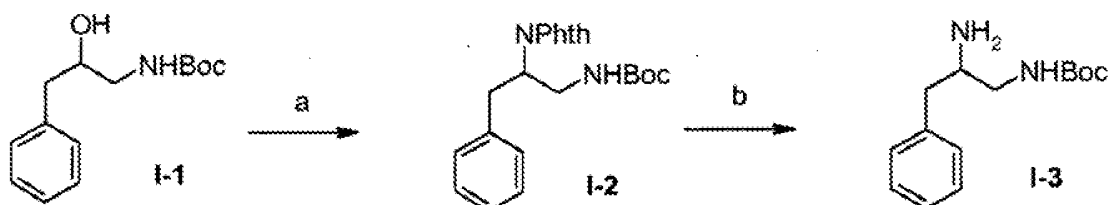
Tal como aqui utilizado "quantidade eficaz" e seus derivados significa que esta quantidade de fármaco ou agente farmacêutico que provoca a resposta clinica ou biológica de um tecido, sistema, do ser humano ou animal que é esperada por exemplo, por investigador ou clínico. Além disso, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" e seus derivados significam qualquer quantidade que, quando comparada com um sujeito correspondente que não recebeu essa quantidade, resulta num tratamento melhorado, cura, impedimento, ou melhoria de uma doença, patologia, ou efeito colateral, ou uma diminuição na taxa de progressão

da doença ou patologia. O termo também inclui no seu âmbito quantidades eficazes para aumentar a função fisiológica normal.

Os compostos de Fórmula (I) estão compreendidos nas composições farmacêuticas da invenção e utilizados nos métodos da invenção. Onde está presente um grupo -COOH ou -OH, podem ser utilizados ésteres farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo metilo, etilo, e igualmente para -COOH, e acetato, maleato e igualmente para -OH, e os ésteres conhecidos na matéria para modificar as características de, solubilidade ou hidrólise, para utilizar como libertação controlada ou formulações de pró-fármacos.

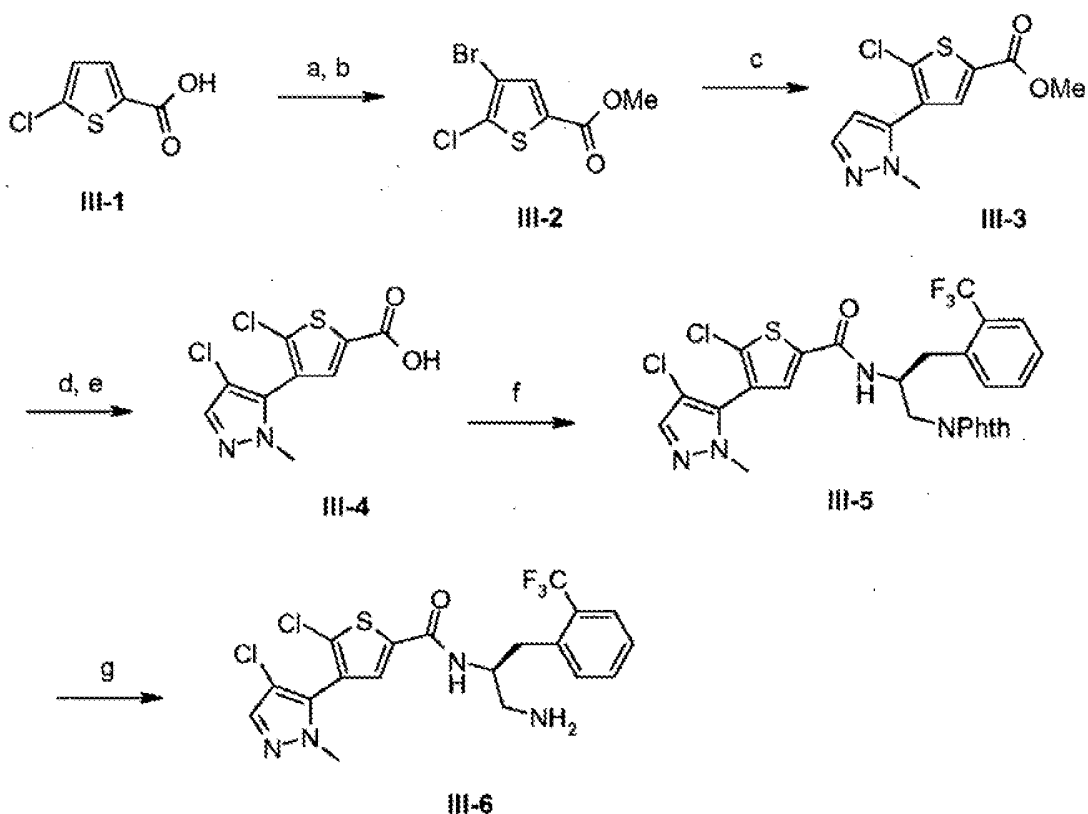
Os sais farmacêuticamente aceitáveis, dos compostos da invenção são facilmente preparados pelos especialistas na matéria.

Os compostos novos de Fórmula (I), são geralmente preparados como indicado nos Esquemas 1 e 3 a seguir, ou métodos análogos, desde que os substituintes X e R na Fórmula (I) não incluam qualquer destes substituintes que tornem inoperativos os processos de qualquer dos Esquemas 1 e 3. Todos os materiais de partida estão disponíveis no mercado ou são facilmente preparados a partir dos materiais de partida disponíveis no mercado pelos especialistas na matéria.

Esquemas GeraisEsquema 1

Reagentes: (a) Ftalimida, PPh₃, DEAD, THF, RT; (b) NH₂NH₂, MeOH, 50°C.

O amino álcool (**I-1**) reagiu em condições Mitsunob para proporcionar a diamina diferentemente protegida (**I-2**). As reacções de Mitsunob são bem conhecidas dos especialistas em matéria de síntese orgânica. Os métodos e as condições reaccionais para estas transformações estão discutidas em Synthesis 1981, 1-28. A desprotecção selectiva do grupo ftalimida de (**I-2**) que utiliza uma amina nucleofílica tal com a hidrazina ou a metilamina num solvente polar tal como o metanol, dá a amina (**I-3**). Muitos grupos protectores estão disponíveis para o especialista na matéria e podem ser utilizados tanto quanto possível dado que não interferem com os processos aqui citados. Os métodos para a protecção de amins estão descritos em volumes de referência padrão, tais como Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience).

Esquema 3

Reagentes: (a) MeOH, H₂SO₄, 60°C; (b) AlCl₃, Br₂, CHCl₃; (c) 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole, K₂CO₃, Pd₂(t-Bu)₃, dioxano/H₂O, 70°C; (d) NCS, THF, 70°C; (e) 6M NaOH, THF/MeOH, 50°C; (f) PyBrop, (i-Pr)₂ Net, 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole}-1,3(2H)-diona, DCM, RT; (g) NH₂NH₂, THF/MeOH, RT.

O ácido carboxílico (**III-1**) foi esterificado por esterificação de Fisher em condições padrão e depois seletivamente halogenado com a ajuda de um ácido de Lewis para dar (**III-2**). O éster dihalogenado foi selectivamente combinado com 1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole, que utiliza a química de acoplamento Suzuki para dar (**III-**

3). Os acoplamentos como os de Suzuki são tipicamente feitos utilizando um catalisador de paládio(0) tal como o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ com uma base inorgânica, por exemplo K_2CO_3 , Na_2CO_3 , ou K_3PO_4 , numa mistura aquosa que contém solventes etéreos tal como o DME, dioxano ou THF. Os métodos de acoplamento mediados por paládio estão descritos em volumes de referência padrão, tais como Schlosser "Organometallics in Synthesis" (publicado por Wiley and sons). O éster (**III-3**) foi clorado utilizando o NCS e saponificado *in situ* utilizando NaOH aquoso. O ácido carboxílico resultante (**III-4**) foi conjugado com 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona para formar a amida (**III-5**). Uma variedade de reagentes de acoplamento em amida tal como EDC, PyBrop, etc estão geralmente disponíveis no mercado. As reacções de acoplamento em amida são geralmente realizadas em solventes tais como o DCM ou DMF, que utilizam bases orgânicas tais como Et_3N ou $(i\text{-Pr})_2\text{Net}$. A amida (**III-5**) foi desprotegida utilizando a hidrazina para dar (**III-6**). Muitos outros grupos protectores estão disponíveis para um especialista na matéria e podem ser utilizados aqui desde que eles não interfiram com o processo aqui descrito. Os métodos para a protecção de amins estão descritos em volumes de referência padrão, tais como Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience).

Pelo termo "co-administração" e seus derivados tal como aqui utilizado significa quer administração simultânea ou qualquer modo de administração separada

sequencial de um composto inibidor de AKT, tal como aqui descrito, e um ingrediente ou ingredientes activos adicionais conhecidos por serem úteis no tratamento de cancro, incluindo a quimioterapia e radioterapia, ou serem úteis no tratamento da artrite. O termo ingrediente ou ingredientes activos, tal como aqui utilizado compreendem qualquer composto ou agente terapêutico conhecido para ou que demonstra propriedades vantajosas quando administradas a um doente que necessita de tratamento para o cancro ou artrite. Preferencialmente, se a administração não é simultânea, os compostos são administrados em intervalo de tempo próximo um do outro. Além disso, não interessa se os compostos são administrados na mesma forma de dosagem, e.g. um composto pode ser administrado topicamente e um outro pode ser administrado oralmente.

Tipicamente qualquer agente antineoplásico que tenha actividade versus um tumor susceptível de ser tratado pode ser co-administrado no tratamento do cancro na presente invenção. Os exemplos destes agentes podem ser encontrados em Cancer Principles of Oncology by Devita and S.Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Um perito na matéria será capaz de discernir que combinações de agentes deverão ser úteis baseados nas características especiais do fármaco e do cancro envolvido. Os agentes anti- neoplásicos uteis na presente invenção incluem mas não estão limitados a, agentes anti-microtúbulos tais como os diterpenóides e alcalóides vinca; complexos de coordenação; agentes

alquilantes tais como o gás mostarda, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, e triazenas; agentes antibióticos tais como as antraciclinas, actinomicinas e bleomicinas; inibidores de topoisomerase II tais como as epipodofilotoxinas; antimetabolitos tais como os análogos da purina e da pirimidina e compostos anti-folato; inibidores de topoisomerase I tais como camptotecinas, hormonas e análogos hormonais; inibidores da via de transdução de sinais; inibidores de angiogénese de não-receptor de tirosina cinase; agentes imunoterapêuticos: agentes pro-apoptóticos; e inibidores de sinalização do ciclo celular.

Os exemplos de um outro(s) ingrediente ou ingredientes activos (agentes anti-neoplásicos) para utilizar em combinação ou co-administrar com os compostos que inibem AKT presentemente inventados, são agentes quimioterapêuticos.

Os agentes anti-microtúbulos ou anti-mitóticos são agentes específicos de fase activa contra os microtúbulos de células tumorais durante M ou fase da mitose do ciclo celular. Os exemplos de agentes anti-microtúbulos compreendem, mas não estão limitados a, diterpenóides e alcalóides vinca.

Os diterpenóides, que são derivados a partir de fontes naturais, são agentes anti-cancerígenos de fase específica que operam nas fases G2/M do ciclo celular. Acredita-se que os diterpenóides estabilizam a subunidade

β -tubulina dos microtúbulos, por ligação com esta proteína. A desconstrução da proteína parece então ser iniciada com a mitose que é parada seguindo-se a morte da célula. Os exemplos de diterpenóides compreendem mas não estão limitados a paclitaxel e seu análogo docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hidro-xitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-ester com (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; é um produto natural diterpénico isolado a partir da árvore teixo do Pacífico *Taxus brevifolia* e está disponível como uma solução injectável TAXOL®. É um membro da família taxanos de terpenos. Foi isolada pela primeira vez em 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc, 93:2325. 1971), que caracterizou a sua estrutura por métodos químicos e de cristalografia de raios X. Um mecanismo da sua actividade relaciona-se com a capacidade do paclitaxel ligar-se à tubulina, inibindo assim o crescimento da célula. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Para uma revisão de síntese e actividade anti-cancerígena de alguns derivados do paclitaxel ver: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

O Paclitaxel foi aprovado para utilização clínica no tratamento de cancro do ovário resistente nos Estados

Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111 :273,1989) e para o tratamento do cancro da mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.) É um candidato potencial para o tratamento de neoplasmas na pele (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) e carcinomas do pescoço e da cabeça (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). O composto também demonstra potencial para o tratamento de doença do fígado policística (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), cancro do pulmão e malária. O tratamento de doentes com paclitaxel resulta na supressão da medula óssea (multiple cell lineages, Ignoff, RJ. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide,. 1998) relacionada com a duração da dosagem acima da concentração acima da concentração critica (50 nM). (Kearns, CM. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

O docetaxel, éster N-terc-butílico de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisosserina, 13-éster com 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β, 10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, tri-hidratado; está comercialmente disponível no mercado como uma solução injectável como TAXOTERE®. O Docetaxel está indicado para o tratamento do cancro do pulmão. O Docetaxel é um derivado semi-sintético de paclitaxel q.v., preparado utilizando um precursor natural, 10-deacetil-baccatin III, extraído das agulhas do teixo Europeu. A neutropenia limita a dose de toxicidade de docetaxel.

Os alcalóides Vinca são agentes anti-neoplásicos específicos de fase derivados da planta pervinca. Os alcalóides actuam na fase M(mitose) do ciclo da célula por ligação específica ao tubulino. Consequentemente, a ligação tubulino molécula é incapaz de polimerizar nos microtúbulos. A acredita-se que a mitose fica embargada na metáfase seguindo-se a morte da célula. Os exemplos de alcalóides de vinca compreendem, mas não estão limitados a, vinblastina, vincristina, e vinorelbina.

A vinblastina, sulfato de vincaleucoblastina, está disponível no mercado como VELBAN® como uma solução injectável. Embora seja possível a indicação de uma segunda linha de terapia de diversos tumores sólidos, está principalmente indicado no tratamento do cancro do testículo e em diversos linfomas que compreendem a doença de Hodgkin; e os linfomas linfocíticos e histiocíticos. A mielosupressão é que limita a dose dos efeitos colaterais de vinblastina.

A vincristina, 22-oxo-sulfato de vincaleucoblastina, está disponível no mercado como ONCOVIN® como uma solução injectável. A vincristina está indicada para tratamento de leucemias agudas e também encontra utilização em regimes de tratamento linfomas malignos Hodgkin e não-Hodgkin. Os efeitos de alopecia e neurológicos são os efeitos colaterais mais comuns de vincristina e em menor extensão a mielosupressão e os efeitos na mucosa gastrointestinal que ocorrem.

A vinorelbina, 3',4'-didesidro-4'-desoxi-C'-nor-vincaleucobastina [R-(R*,R*)-2,3-di-hidroxibutanodioato (1:2)(sal)], disponível no mercado como uma solução injectável de tartarato de vinorelbina (NAVELBINE®) como um alcaloide de vinca semissintético. Vinorelbina está indicado como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos, tais como cisplatina, no tratamento de diversos tumores sólidos, especialmente em cancros do pulmão de não pequenas células, da mama avançado, da próstata resistente às hormonas. A mielosupressão é o efeito colateral que limita a dose de vinorelbina.

Os complexos de coordenação de platina são agentes anti-cancerígenos específicos, que interactivam com o DNA. Os complexos de coordenação de platina entram nas células tumorais, ligam-se às moléculas de água, e formam ligações intra- e intercruzadas com DNA que causam efeitos biológicos adversos ao tumor. Os exemplos de complexos de coordenação de platina compreendem, mas não estão limitados a cisplatina e carboplatina.

A cisplatina, cis-diaminadichloroplatina, disponível no mercado como uma solução injectável de PLATINOL®. A cisplatina é principalmente indicada no tratamento de cancro do ovário e dos testículos metastático e cancro da vesícula avançado. A nefrotoxicidade é o primeiro dos efeitos colaterais que limita a dose, que pode ser controlada por hidratação e diurese, e a ototoxicidade.

Carboplatina, diamina[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-0,0'] de platina está disponível no mercado como PARAPLATIN® como uma solução injectável. A carboplatina está indicada principalmente no tratamento de primeira e segunda linha do carcinoma do ovário. A supressão da medula para o osso é a dose que limita a toxicidade de carboplatina.

Os agentes alquilantes são agentes específicos anti-cancro de não-fase e electrófilos fortes. Tipicamente, os agentes alquilantes formam ligações covalentes, por alquilação, para o DNA através de unidades nucleofílicas da molécula do DNA tais como os grupos fosfato, amino, sulfidrílo, hidroxilo, e imidazole. Esta alquilação rompe as unidades da molécula do DNA tais como os grupos fosfato, amino, sulfidrílo, hidroxilo, carboxilo e imidazole. Esta alquilação rompe a função do ácido nucleico que leva à morte da célula. Os exemplos de agentes alquilantes compreendem mas não estão limitados a, mostardas de azoto tais como a ciclofosfamida, malfalan e clorambucil; sulfonatos de alquilo tais como o busulfan, nitrosoureas tais como carmustina, e triazenas tal como a dacarbazina.

A Ciclofosfamida, monohidrato de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetra-hidro-2H-1,3,2-oxazafosforina-2-óxido está disponível no mercado como CYTOXAN® como uma solução injectável ou comprimidos. A Ciclofosfamida está indicada como um agente simples ou em combinação com outro agente

quimoterapeuticso, no tratamento de linfomas malignos, mieloma múltiplo e leucemias. Alopecia, náuseas, e vômitos são os elejtos colaterais mais comuns que limitam a dose de Ciclofosfamida.

Melfalan, 4-[bis(2-cloetil)amino]-L-fenilalanina, está disponível no mercado como um solução injectável ou comprimidos como ALKRAN®. Melfalan está indicado no tratamento paliativo de mieloma múltiplo e de carcinoma epitelial não ressecável do ovário. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum que limita a dose de Melfalan.

Clorambucil, ácido 4-[bis(2-cloetil)amino]benzenobutanóico, está disponível no mercado como comprimidos LEUKERAN®. Clorambucil, está indicado no tratamento paliativo de leucemia linfática crônica, e linfomas malignos tais como linfossarcoma, linfoma folicular gigante, doença de Hodgkin. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum que limita a dose de clorambucil.

Busulfan, dimetanossulfonato de 1,4-dutanodiol está disponível no mercado como MYLERAN® TABLETS. Busulfan está indicado para o tratamento paliativo de leucemia mielogénica crónica. A supressão da medula do osso é o efeito colateral mais comum que limita a dose de busulfan.

Carmustine, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitroureia,

está disponível no mercado como ampolas únicas de material liofilizado como o BiCNU®. A carmustine está indicado para o tratamento paliativo como um agente simples ou em combinação com outros agentes para tumores do cérebro, mieloma múltiplo, doença de Hodgkin, linfomas de não-Hodgkin. A supressão da medula do osso retardada é o efeito colateral mais comum que limita a dose de busulfan.

Antibióticos anti-neoplásicos são os agentes específicos de não-fase, que ligam ou intercalam com DNA. Tipicamente, esta acção resulta em complexos estáveis de DNA ou quebras das faixas, que interrompe a função corrente dos ácidos nucleicos que levam à morte da célula. Os exemplos de agentes anti-neoplásicos incluem, mas não estão limitados a, actinomicinas tais como dactinomicina, antrocininas tais como a daunorubicina e doxorubicin; bleomicinas.

Dactinomicina, também conhecido como Actinomicina D, está disponível no mercado na forma injectável como COSMEGEN®. A dactinomicina, está indicada no tratamento de tumor de Wilm e no rabdomiossarcoma. Náuseas, vômitos e anorexia são os efeitos colaterais mais comuns que limitam a dose de dactinomicina.

Daunorubicina, cloridrato de (8S-cis-)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetra-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetra-hidro-6,8,11-tri-hidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenodiona, está dis-

ponível no mercado na forma injectável, como um lipossoma injectável, como DAUNOXOME®. A daunorubicina está indicada para a indução da remissão no tratamento de leucemia não-linfócita e sarcoma de Kaposi associado ao HIV avançado. A mielosupressão é o efeito colateral mais comum da daunorubicina.

Doxorubicina, cloridrato de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicol, 7,8,9,10-tetra-hidro-6,8,11-tridroxi-1-metoxi-5,12-naftaceno diona, está disponível no mercado na forma injectável como RUBEX® ou ADRIAMY RDF®. A doxorubicina está principalmente indicado no tratamento de leucemia aguda linfoblástica mas também é um componente útil no tratamento de tumores sólidos e linfomas. A mielossupressão é o efeito colateral mais comum da doxorubicina.

Bleomicina, uma mistura de antibióticos glicopéptidos citotóxicos isolados a partir de uma estirpe de *Streptomyces verticillus*, está disponível no mercado como BLENOXANE®. Bleomicina está indicado no tratamento paliativo, como um agente único ou em combinação com outros agentes, no carcinoma de células escamosas, linfomas e testicular. Toxicidades pulmonares e cutâneas são os efeitos colaterais mais comuns que limitam a dose de bleomicina.

Inibidores de Topoisomerase II compreendem, mas não está limitada a, epipodofilotoxinas.

As epipodofilotoxinas são agentes anti-neoplásicos derivados a partir de planta mandrágora. As epipodofilotoxinas afectam tipicamente as células nas fases S e G2 do ciclo celular por formação de um complexo ternário com a Topoisomerase II e DNA causando quebras das faixas. As quebras das faixas acumulam e segue-se a morte celular. Os exemplos de epipodofilotoxinas compreendem mas não estão limitadas a etopósido e tenipósido

Etopósido, 4'-dimetil-epipodofilotoxina 9[4,6-3-etilindieno- β -D-glucopiranosídeo] está disponível no mercado como uma solução injectável ou capsulas como VePESIDE® e é geralmente conhecido como VP-16. O Etopósido está indicado como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento de cancros testiculares e do pulmão de não pequenas células. A mielossupressão é o efeito colateral mais comum do etopósido. A incidência da leucopenia tende a ser mais grave do que a trombocitopenia.

Tenipósido, 4'-dimetil-epipodofilotoxina 9[4,6-3-tenilindeno- β -D-glucopiranosídeo] está disponível no mercado como uma solução injectável ou capsulas como VUMON® e é geralmente conhecido como VM-26. O Tenipósido está indicado como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento de leucemia aguda em crianças. A mielossupressão é o efeito colateral mais comum do tenipósido. O tenipósido pode induzir quer leucopenia quer trombocitopenia.

Os agentes neoplásicos antimetabolitos são agentes antineoplásicos específicos de fase que actuam na fase S (DNA síntese) do ciclo celular por inibição da síntese de DNA ou por inibição da síntese das bases purina ou pirimidina e por isso limitam a síntese do DNA. Consequentemente, a fase S não procede e segue-se a morte da célula. Os exemplos de anti-metabolito como agente antineoplásico compreendem mas não estão limitados a fluoracil, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina, e gemcitabina.

5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidinediona, está disponível no mercado como fluorouracil. 5-fluorouracil está indicado como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento de carcinomas da mama, colon, recto, estomago, e pâncreas. A mielossupressão e mucositis é o efeito colateral que limita a dose de 5-fluoracil. Outras fluoropirimidinas análogas compreendem a 5-fluoro-desoxiuridina (floxuridina) e o monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

Citarabina, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosil-2(1H)-piridinona, está disponível no mercado como CYTOSAR-U® geralmente conhecido por Ara-C. cre-se que esta citarabine demonstra especificidade na fase da célula S-fase por inibir a elongação da cadeia do DNA por incorporação terminal de citarabina no crescimento da cadeia de DNA. A citarabina está indicada como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no

tratamento da leucemia aguda. Outros análogos da cidina compreendem a 5-azacitidina e 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). A citarabina induz leucopénia, trombocitopenia e mucosite.

Mercaptopurina, monoh-idrato de 1,7-di-hidro-6H-purina-6-tiona está disponível no mercado como PURINETHOL®. A mercaptopurina, demonstra especificidade para a fase da célula S-fase por inibir a síntese de DNA por um mecanismo ainda não especificado. A mercaptopurina, está indicada como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento da leucemia aguda. A mielossupressão e mucosite gastrointestinal são os efeitos colaterais espectáveis da mercaptopurina em doses elevadas. Um análogo útil da mercaptopurina é a azatioprina.

A tioguanina, 2-amino-1,7-di-hidro-6H-purina-6-tiona, está disponível no mercado como TABLOID®. A tioguanina demonstra especificidade para a fase da célula S-fase por inibir a síntese de DNA por um mecanismo ainda não especificado. A tioguanina está como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento da leucemia aguda. A mielossupressão, incluindo a leucopenia, trombocitopenia, e anemia, são os efeitos colaterais que limitam a dose da administração da tioguanina. Contudo os efeitos colaterais gastrointestinais que ocorrem podem ser limitativos da dose. Outros análogos da purina compreendem a pentostatina eritro-hidroxinoniladenina, fosfato de fludarabina e cladribina.

A gemcitabina, monoclórohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina está disponível no mercado como GEMZAR®. A gemcitabina demonstra especificidade na S-fase e bloqueia a progressão das células através da fronteira G1/S. A gemcitabina está indicada em combinação com a cisplatina no tratamento do cancro do pulmão de não pequenas células avançado e isolada no tratamento de cancro do pâncreas avançado. A mielossupressão, incluindo a leucopenia, trombocitopenia, e anemia, são os efeitos colaterais mais comuns que limitam a dose da administração da gemcitabina.

Metotrexato, ácido N-[4[[2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-l-glutâmico, está disponível no mercado como metotrexato de sódio. O metotrexato demonstra efeitos em fases da célula, especificamente na S-fase por inibir a síntese de DNA, reparação e/ou replicação através da inibição da redutase do ácido di-hidrofólico que é requerido para a síntese de nucleótidos de purina e timidilato. O metotrexato está indicado como um agente único ou em combinação com outros agentes quimioterapêuticos no tratamento coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma de não-Hodkin, e carcinoma da mama, cabeça, pescoço, ovário e vesícula. A mielossupressão, (leucopenia, trombocitopenia, e anemia) e mucosite são os efeitos colaterais espectáveis da administração do metotrexato.

As camptotecinas que compreendem a camptotecina e os derivados da camptotecina estão disponíveis ou sob

desenvolvimento como inibidores da Topoisomerase I. A actividade citotóxica das camptotecinas acredita-se estar relacionada com a actividade inibidora da Topoisomerase I. Os exemplos de camptotecinas compreendem, mas não estão limitadas a irinotecano, topotecano, e as diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etileno-dioxi-20-camptotecina a seguir descritas.

O Irinotecano HCl, cloridrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano [3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponível no mercado como a solução injectável CAMPTOSAR®

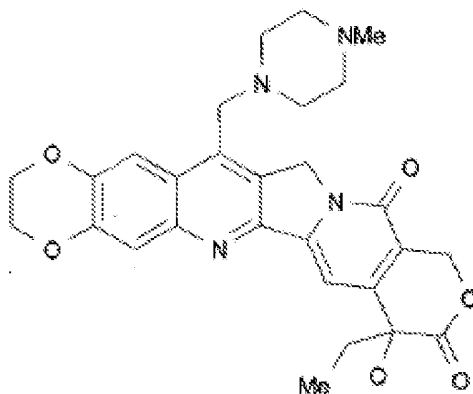
O Irinotecano é um derivado da camptotecina que liga, juntamente com o seu metabolito activo SN-38, o complexo topoisomerase I-DNA. Crê-se que a cito-toxicidade ocorre como um resultado de rupturas irreparáveis dos filamentos duplos causadas pela interacção da topoisomerase I:DNA:irinotecan ou complexo ternário SN-38 com replicação de enzimas. O irinotecano está indicado para o tratamento de metástases no cancro do colon ou do recto. Os efeitos colaterais que limitam a dose de irinotecano HCl são a mielosupressão, incluindo neutropenia, e efeitos GI, incluindo diarreia.

O Topotecano HCl, monoclóridrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-diidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está

disponível no mercado como solução HYCANTIN® injectável.

O Topotecano é um derivado da camptotecina que se liga à topoisomerase I - complexo DNA e previne a religação de quebras nas cadeia simples causadas pela Topoisomerase I como resposta à torsão das cadeias da molécula de DNA. O Topotecan está indicado para o tratamento de segunda linha do carcinoma metastático do ovário e do cancro do pulmão. O efeito secundário que limita a dose de topotecano HCl é a mielosupressão, especialmente neutropenia.

Também de interesse, é o derivado da camptotecina da fórmula A seguinte, actualmente em desenvolvimento, incluindo a mistura racémica forma (R,S), assim como os enantiómeros R e S:



A

conhecidos pelo nome químico "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(R,S)-camptotecina (mistura racémica) ou "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(R)-camptotecina (enantiómero R) ou "7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxo-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Este componente assim como os componentes referidos estão descritos, incluindo os métodos de fabrico,

em U.S. Patent Nos. 6 063 923; 5 342 947; 5 559 235; 5 491 237 e que dependem da US patent Application N°. 08/977 217 submetida em 24 de novembro de 1997.

As hormonas e os análogos hormonais são os componentes úteis para o tratamento de cancros nos quais existe uma relação entre hormona(s) e desenvolvimento e/ou não desenvolvimento do cancro. Os exemplos de hormonas e análogos hormonais úteis no tratamento do cancro, incluem, mas não limitados a, adrenocorticosteróides tais como prednisona e prednisolona, que são úteis no tratamento do linfoma maligno e da leucemia aguda em crianças; a aminoglutatimida e outros inibidores da aromatase tais como anastrozole, letrozole, vorazole, e exemestano utilizados no tratamento do carcinoma adrenocortical e no carcinoma da mama hormono-dependente, que contém receptores de estrogénio; progestinas tais como acetato de megestrol indicados no tratamento do cancro da mama hormono-dependente e carcinoma do endométrio; estrogénios, androgénios, e anti-androgénios tais como a flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona e 5 α -reductases tais como a finasterida e a dutasterida, indicados no tratamento do carcinoma da próstata e hipertrofia benigna da próstata; anti-estrogéneos tais como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, idoxifeno, assim como os moduladores selectivos de receptores de estrogénio (SERMS), como os que estão descritos em US Patent Nos. 5 681 835, 5 877 219, e 6 207 716, indicados no tratamento do carcinoma da mama hormono-dependente e outros

cancros susceptíveis; e a hormona que liberta a gonadotrofina (GnRH) e as suas análogas que estimulam a libertação da hormona luteinizante (LH) e/ou hormona folículo-estimulante (FSH) para o tratamento do carcinoma da próstata, por exemplo, agonistas e antagonistas LHRH tais como acetato de goserelina e de leuprolida.

Inibidores das vias de transdução do sinal são os que bloqueiam ou inibem um processo químico que provoca uma alteração intracelular. Neste caso a alteração é a proliferação ou diferenciação celular. Os inibidores de transdução do sinal, úteis na presente invenção compreendem os inibidores do receptor tirosina quinases, não-receptor tirosina quinases, bloqueadores dos domínios SH2/SH3, quinase serina/treonina, fosfotidilinositol-3 quinases, sinalização mio-inositol, e oncongenes Ras.

Várias proteínas quinases tirosina catalisam a fosforilação de resíduos de tirosil específicos em diversas proteínas envolvidas na regulação do desenvolvimento celular. Estas proteínas tirosina-quinases podem ser amplamente classificadas como receptor ou não-receptor de quinases.

Os receptores tirosina quinases são proteínas trans-membranares com um domínio de ligação do ligando extracelular, um domínio trans-membranar, e um domínio quinase tirosina. Os receptores tirosina-quinases estão envolvidos na regulação do desenvolvimento celular e são

geralmente designados por receptores do factor de crescimento. A activação inapropriada ou não controlada de muitas destas quinases, i.e, uma actividade aberrante do receptor do factor de crescimento da quinase, por exemplo por sobre-expressão ou mutação, tem mostrado resultar num crescimento celular não controlado. Concordantemente, a actividade aberrante destas quinases tem sido ligada ao desenvolvimento de tecido maligno.

Por conseguinte, os inibidores destas quinases podem fornecer métodos de tratamento do cancro. Os receptores do factor de crescimento compreendem, por exemplo, o receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFr), o receptor do factor de crescimento derivado das plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFr), tirosina-quinase com domínios do tipo imunoglobina e factor de crescimento epidérmico semelhantes (TIE-2), receptor do factor-I de crescimento de insulina (IGFI), factor estimulador de colónias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores do factor de crescimento de fibroblastos(EGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, e TrkC), receptores de efrinas (eph) e protooncogene RET. Estão em desenvolvimento alguns inibidores de receptores de crescimento e compreendem antagonistas ligantes, anti-corpos, inibidores de tirosina-quinase e oligonucleótidos antisentido. Os receptores do factor de crescimento e agentes que inibem a função de receptor do factor de crescimento estão descritos, por exemplo, in Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents

(2000)10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol2, No.2 de Fevereiro 1997; e Lofts, F.J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

As tirosina-quinases, que não são quinases receptores de factor de crescimento são designadas tirosina quinases não-receptores. Os não-receptores de tirosina-quinases para utilizar na presente invenção, que são alvos ou alvos potenciais de drogas anticancerígenas, compreendem cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinase de adesão focal), quinase-tirosina de Bruton, e Bcr-Abl. Este tipo de quinases e agentes não-receptores que inibem a função de não-receptor da tirosina-quinase estão descritos in Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465-80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology.15:371-404.

Os bloqueadores do domínio SH2/SH3 são agentes que dissipam o domínio de ligação SH2 ou SH3 numa variedade de enzimas ou proteínas adaptadoras que compreendem a sub-unidade p85 PI3-K, quinases da família Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) e RasGAP. Os domínios SH2/SH3 como alvos para fármacos anticancerígenos são discutidos em Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Os inibidores de Serina/Treonina-quinase que

compreendem os bloqueadores de cascata da quinase, bloqueadores de quinases Raf (rafk), Mitogen ou Extracellular Regulated Kinase (MEKs) (Mitógeno ou Quinase Regulada por Sinal Extracelular), e Extracellular Regulated Kinases (ERKs) (e Quinases Reguladas por sinal Extracelular); e bloqueadores da família da proteína-quinase C incluindo bloqueadores de PKCs (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Família da quinase I κ B (IKK α , IKK β), quinases da família PKB, membros da família da quinase akt e quinases de receptor beta/TGF. Quinases e inibidores de Serina/Treonina estão descritos em Yamamoto, T., S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126(5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78:3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; U.S. Patent No. 6,268,391; and Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Os inibidores de membros da família da Fosfoditidil-inositol-3 Quinase incluindo os bloqueadores da quinase-PI3, ATM, DNA-PK, e Ku também podem ser úteis na presente invenção. Estas quinases são apresentadas em Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8(3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29(7):935-8; and Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

Igualmente de interesse na presente invenção são os inibidores que sinalizam o Mio-inositol tais como bloqueadores de fosfolipase C e análogos de Mioinositol. Estes inibidores de sinalização estão descritos in Powis, G.. and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemoteraphy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Um outro grupo de inibidores das vias de transdução de sinal são os inibidores de Oncogene Ras. Estes inibidores de farnesiltransferase, geranil-geranil-transferase, e proteases CAAX assim como oligonucleótidos, antissentido, ribozimas e imunoterapia. Estes inibidores têm revelado bloquear a activação ras em células que contêm mutantes ras de tipo selvagem, actuando desta forma como agentes de antiproliferação. A inibição do oncogene Ras está descrita em Scharovsky, O.G., Rozados, V-R., Gervasoni, S.I. Matar,P.(2000), Journal of Biomedical Science. 7(4)292-8; Ashby, M.N.(1998), Current Opinion in Lipidology. 9(2)99-102; and BioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30.

Como mencionado acima, os antagonistas de anticorpos para o receptor da ligação do ligando-quinase podem também servir como inibidores de transdução do sinal. Este grupo de inibidores das vias de transdução do sinal compreende a utilização de anticorpos do ser humano no domínio da ligação do ligando extracelular do receptor de

tirosina-quinases. Por exemplo o anticorpo específico Imclone C225 EGFR (ver Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); Herceptina® anticorpo erbB2 (ver Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); e o anticorpo específico 2CB VEGFR2 (ver Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Os inibidores angiogénicos de quinase não-receptora podem também ser úteis na presente invenção. Os inibidores da angiogénese associados a VEGFR e TIE2 são analisados acima relativamente aos inibidores de transdução de sinal (ambos são receptores tirosina-quinases). A angiogénese em geral está ligada à sinalização erbB2/EGFR, uma vez que têm mostrado ser inibidores da angiogénese, principalmente a expressão de VEGF. Consequentemente, os inibidores de não- receptores de tirosina quinase podem ser utilizados em combinação com os componentes da presente invenção. Por exemplo, os anticorpos anti-VEGF, que não reconhecem VEGFR (o receptor tirosina quinase), mas ligam ao ligando; inibidores de pequenas moléculas de integrina (alfa, beta₃) que inibem a angiogénese; a endostatina e a angiostatina (não RTK) podem também revelar-se úteis em combinação com os compostos apresentados. (Ver: Bruns CJ et al (200), Cancer Res., 60:2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, and Derynck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen Let al. (2000), Oncogene 19:3460-3469).

Os agentes utilizados em regimes imunoterapêuticos podem também ser úteis em combinação com os componentes da fórmula (I). Há um conjunto de estratégias imunológicas para criar uma resposta imune. Estas estratégias são geralmente no domínio da vacinação contra tumores. A eficiência de abordagens imunológicas pode ser grandemente melhorada através da inibição combinada de vias de sinalização utilizando um inibidor de pequenas moléculas. O debate sobre abordagens imunológicas/vacinas contra erbB2/EGFR encontram-se in Reilly RT et al. (2000), Cancer Res. 60:3569-3576; e Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, and Kipps TJ.(1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

Os agentes utilizados em regímenes proapoptóticos (por exemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) também podem ser utilizados na combinação da presente invenção. Membros da família de proteínas Bcl-2 bloqueiam a apoptose. A sobre-regulação de bcl-2 tem, por isso, sido ligada à quimiorresistência. Estudos têm demonstrado que o factor de crescimento epidérmico (EGF) estimula os membros anti-apópticos da família bcl-2 (por ex., mcl-1). Consequentemente, estratégias concebidas para desregular a expressão de bcl-2 em tumores têm demonstrado benefícios clínicos e estão agora a ser testados na Fase II/III, nomeadamente nucleótido antisentido de Genta G3139 bcl-2. Tais estratégias, que utilizam a estratégia nucleótido antisentido para bcl-2 são comentadas in Walter JS et al.(2000), J.Clin. Oncol. 18: 1812-1823; e Kitada S et al.(1994), Antisentido Res. Dev. 4: 71-79.

Os inibidores sinalizados do ciclo celular inibem as moléculas envolvidas no controlo do ciclo celular. A família das proteínas quinase designadas quinases dependentes da ciclina (CDKs) e a sua interacção com a família de proteínas chamadas ciclinas controla a progressão através do ciclo celular eucariótico. A activação e inactivação coordenada de diferentes complexos de ciclina/CDK é necessária para a progressão normal através do ciclo celular. Estão a ser desenvolvidos diversos inibidores de sinalização do ciclo celular. Designadamente, exemplos de quinases dependentes da ciclina, incluindo CDK2, CDK4, e CDK6 e inibidores para os mesmos são descritos, por exemplo, in Rosania et al, EXP. Opin. THER. Patents (2000) 10(2):215-230.

Numa forma de realização, o método de tratamento do cancro compreende a co-administração de um componente de Fórmula (I) e/ou um sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um agente anti-neoplásico, tal como um seleccionado do grupo constituído por agentes anti-microtúbulos, complexos de coordenação de platina, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inibidores de topoisomerase II, antimetabolitos, inibidores de topoisomerase I, hormonas e análogos hormonais, inibidores das vias de transdução de sinais, inibidores angiogénicos não-receptores de tirosina quinase, agentes imunoterapêuticos, agentes pro-apoptóticos e inibidores de sinalização do ciclo celular.

Dado que os componentes farmacologicamente activos da presente invenção estão activos como inibidores AKT eles revelam utilidade terapêutica no tratamento do cancro e da artrite.

Adequadamente, os compostos presentes são úteis num método de tratamento ou diminuição do grau de gravidade de um dos seguintes tipos de cancro: cérebro (gliomas) glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, mama, cancro inflamatório da mama, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rabdomiosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, colon, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, melanoma, ovário, pâncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes do osso, tiróide.

A leucemia de células T linfocítica, leucemia mielóide crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielóide aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfocítica aguda, Plasmocitoma, leucemia de grandes células, leucemia das células do Manto, leucemia Megacarioblástica de mieloma múltiplo, mieloma múltiplo, leucemia megacariocítica Aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, linfoma de células T linfoblástico, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cancro da bexiga, cancro urotelial, cancro do pulmão, cancro da vulva, cancro cervical, cancro do endométrio, cancro renal,

mesotelioma, cancro do esófago, cancro da glândula salivar, cancro hepatocelular, cancro gástrico, cancro nasofaríngeo, cancro da mucosa bucal, cancro da boca, GIST (tumor do estroma gastrointestinal)e cancro testicular.

Em conformidade, os presentes componentes são úteis num método de tratamento ou diminuição do grau de gravidade de um dos seguintes tipos de cancro: cérebro (gliomas) glioblastomas,síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, mama, colon, cabeça e pescoço, rim, pulmão, fígado, melanoma, ovário, pâncreas, próstata, sarcoma e tiroide.

Adequadamente, os presentes componentes são úteis num método de tratamento ou diminuição do grau de gravidade de cancro seleccionados a partir de ovário, mama, pâncreas e próstata.

Isolamento e Purificação de proteínas His-ligada AKT1 (aa 136-480)

Células de insecto expressando a proteína His-ligada AKT1 (*HIS-tag* AKT1)(aa 136-480) foram lisadas em 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 20 mM de imidazole; pH 7,5 utilizando um politron (5 mL de tampão de lise/g de células). Os pedaços de células foram removidos por centrifugação 28,000 x g durante 30 minutos. A massa sobrenadante foi filtrada através de um filtro 4,5-micron depois colocada numa coluna equilibrada com níquel quelante

com tampão de lise. A coluna foi lavada com 5 volumes de coluna (CV) de tampão de lise, de seguida com 5 CV 20% tampão B, em que o tampão B é 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM de imidazole; pH 7,5. A proteína His-ligada a AKT1 (aa 136-480) foi eluída com um gradiente linear de 20-100% de tampão B acima de 10 CV. As fracções eluídas da proteína His-ligada AKT1 (136-480) foram juntas e diluídas 3 vezes com tampão C, em que tampão C consiste em 25 mM HEPES, pH 7,5. A amostra foi depois cromatografada numa coluna Q-Sepharose HP pré-equilibrada com tampão C. A coluna foi lavada com 5 CV de tampão C, em passos seguintes eluída com 5 CV 10%D, 5 CV 20%D, 5 CV 30%D, 5 CV 50%D e 5 CV de 100%D; onde o tampão D consiste em 25mM HEPES, 1000 mM NaCl; pH 7.5. Fracções que contêm a proteína His-ligada AKT1 foram juntas e concentradas num concentrador de peso molecular 10-kDa final. A His-ligada AKT1 [*His-tag* AKT1] (aa 136-480) foi cromatografada numa coluna com gel para filtração Superdex 75 pré-equilibrada com 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 1 mM DTT; pH 7,5. As fracções da proteína His-tag AKT1 (aa 136-480) foram analisadas usando o SDS-PAGE e um espectómetro de massa. A proteína foi isolada, concentrada e congeladas a -80°C.

As proteínas His-tag AKT2 (aa 138-481) e His-tag AKT3 (aa 135-479) foram isoladas e purificadas de modo semelhante.

Doseamento Enzimático de AKT His-ligada (*His-tag*)

Os compostos da presente invenção foram

ensaiados para a actividade inibidora da proteína quinase serina e da proteína AKT 1, 2 e 3 em doseamentos de fosforilação de substrato. Este doseamento verifica a capacidade de compostos orgânicos de pequenas moléculas para inibir a fosforilação da serina de um substrato peptídico. Os doseamentos de fosforilação de substrato utilizam os domínios catalíticos de AKT 1,2 ou 3. AKT 1, 2 e 3 estão também disponíveis no mercado a partir de Upstate USA. O método mede a capacidade da enzima isolada catalisar a transferência do gamma-fosfato a partir de ATP para o resíduo de serina de um péptido sintético bioestanhado SEQ. ID NO:1 (Biotina-ahx-ARKRERAYSFGHHA-amida). A fosforilação do substrato foi detectada pelo seguinte procedimento:

Os doseamentos foram realizados em placas brancas 384 poços de fundo em U. 10 nM de enzima AKT activada 10 nM foi incubada durante 40 minutos à temperatura ambiente num volume de doseamento de 20 ul contendo 50 mM MOPS, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 4 uM ATP, 8 uM péptido, 0,04 uCi [g-³³P]ATP/well, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT, e 1 ul do composto de ensaio em 100% DMSO. A reacção foi extinta pela adição de 50 ul mistura de esferas SPA (Dulbecco's PBS sem Mg²⁺ e Ca²⁺, 0,1% Triton X-100, 5 mM EDTA, 50 uM ATP, 2,5 mg/mL esferas de SPA revestidas com Estreptavidina). A placa foi selada, as esferas ficaram em repouso de um dia para outro, e depois a placa foi determinada num Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument co., Meriden, CT).

Os valores de dose-resposta foram marcados como % de Controlo calculado com a fórmula de redução de dados $100 * (U1 - C2) / (C1 - C2)$ versus concentração de componente em que U é o valor desconhecido; C1 é o valor médio de controlo obtido para DMSO, e C2 é o valor médio de controlo obtido para 0,1 M EDTA. Os dados são ajustados à curva descrita por: $y = (V_{max} * x) / (K + x)$ em que V_{max} é a assíntota superior e K é IC50.

Clonagem do gene humano (FL) AKT1:

O gene humano AKT1 foi ampliado por PCR a partir de um plasmídeo contendo AKT1-ER miristilado (doação de Robert T. Abraham, Duke University under MTA, described in Klippel et al. in Molecular and Cellular Biology 1998 Volume 18p.5699) usando o iniciador 5': SEQ.ID NO: 2, 5' TATATAGGATCCATGAGCGACGTGGC 3' e iniciador 3': SEQ.ID NO: 3, AAATTTCTCGAGTCAGGCCGTGCTGCTGG 3'. O iniciador 5' incluiu um site BamH1 e iniciador 3' resultante foi sub-clonado em pcDNA3 como um fragmento BamH1/Xho1. A mutação na sequência (TGC) que codifica para uma Cisteína²⁵ foi convertida para a sequência de tipo selvagem AKT1 (CGC) que codifica para uma Arginina²⁵ por mutagénese dirigida para o site utilizando o QuikChange® Site Directed Mutagenesis Kit (Stratagene). O iniciador mutagénico AKT1: SEQ.ID NO: 4, 5' ACCTGGCGGCCACGCTACTTCCTCC e o iniciador de selecção: SEQ.ID NO: 5, 5' CTCGAGCATGCAACTAGAGGGCC (destinado a destruir um site Xba1 no site de clonagem múltipla de pcDNA3) foram

utilizadas de acordo com as sugestões do fabricante. Para fins de expressão/purificação, AKT1 foi isolada como um fragmento BamH1/Xho1 e clonada para os sites de BamH1/Xho1 de pFastbacHTb (Invitrogen).

Expressão do gene humano FL AKT1

A expressão foi realizada utilizando o BAC-to-BAC Baculovirus Expression System da Invitrogen (catálogo # 10359-016). Resumidamente 1) o cDNA foi transferido do vector Fastbac para bacmid DNA, 2) o bacmid DNA foi isolado e utilizado para transfectar células de insecto Sf9, 3) o vírus foi produzido em células Sf9, 4) as células T.ni foram infectadas com este vírus e enviadas para purificação.

Purificação de FL de AKT1 humano

Para a purificação de AKT1 em toda a sua extensão, 130 g de células sf9 (lote # 41646WO2) foram ressuspensas em tampão de lise (tampão A, 1L, pH 7,5) que contém 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, e 20 mM imidazole. A lise de células foi realizada por Avestin (2 passes a 15K-20K psi). O fragmento celular foi removido por centrifugação a 16k rpm durante 1 hora e o sobrenadante foi ligado a 10 mL de pérolas de Nickel Sefarose a 4°C de um dia para outro. Depois as pérolas foram transferidas para a coluna e o material ligado foi eluído com tampão (25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM imidazole, pH 7,5) as fracções eluídas de AKT

foram juntas e diluídas 3 vezes utilizando o tampão C (25 mM HEPES, 5 mM DTT; pH 7,5). A amostra foi filtrada e submetida a cromatografia numa coluna 10 mL Q-HP pré-equilibrada com o tampão C a 2 mL/min.

A coluna Q-HP foi lavada com 3 volumes da coluna (CV) de tampão C, depois o passo eluído com 5 CV 10% D, 5 CV 20%, 5 CV 30% D, 5 CV 50% D, 5 CV 100% D; em que o tampão D é 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7,5 mL das fracções recolhidas. As fracções de AKT foram juntas e concentradas até 5 mL. A proteína foi então levada para uma coluna de tamanho 75 Superdex 120, pré-equilibrada com 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7,5 mL. Foram recolhidas 2,5 mL de fracções.

As fracções de AKT eluídas foram juntas, com uma aliquota (1 mL) e armazenadas a -80°C. Espct. de massa e análise SDS-PAGE foram utilizadas para confirmar a pureza e a identidade de AKT1 purificada em toda extensão.

A AKT1 purificada em toda extensão e a AKT3 foram clonadas, expressas e purificada de modo semelhante.

Doseamento Enzimático de AKT

Os compostos da presente invenção foram ensaiados para a actividade inibitória da proteína serina quinase AKT 1, 2 e 3 nos doseamentos de fosforilação dos substratos. Os doseamentos examinam a capacidade de compostos orgânicos

de moléculas pequenas inibirem a fosforilação da serina de um substrato peptídico. Os doseamentos de fosforilação dos substratos utilizam os domínios catalíticos de AKT 1, 2 e 3. AKT 1, 2 e 3 também estão disponíveis no mercado a partir de Upstate USA. Inc. O método mede a capacidade da enzima isolada catalisar a transferência do gamma-fosfato a partir de ATP para o resíduo de serina de um péptido sintético bioestanhado SEQ. ID NO:1 (Biotina-ahx-ARKRERAYSFGHHA-amida). A fosforilação do substrato foi detectada pelo seguinte procedimento:

Os doseamentos foram realizados em placas brancas de 384 poços de fundo em U. 10 nM de enzima AKT activada 10 nM foi incubada durante 40 minutos à temperatura ambiente num volume de doseamento de 20 **ul** contendo 50 mM MOPS, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 4 **uM** ATP, 8 **uM** péptido, 0,04 **uCi** [g-³³P]ATP/well, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT, e 1 **ul** do composto de ensaio em 100% DMSO. A reacção foi extinta pela adição de 50 **ul** mistura de esferas SPA (Dulbecco's PBS sem Mg²⁺ e Ca²⁺, 0,1% Triton X-100, 5 mM EDTA, 50 **uM** ATP, 2,5 mg/mL esferas de SPA revestidas com Estreptavidina). A placa foi selada, as esferas ficaram em repouso de um dia para outro, e depois a placa foi determinada num Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument co., Meriden, CT).

Os valores de dose-resposta foram marcados como % de Controlo calculado com a fórmula de redução de dados

$100 \cdot (U_1 - C_2) / (C_1 - C_2)$ versus concentração de componente em que U é o valor desconhecido; C1 é o valor médio de controlo obtido para DMSO, e C2 é o valor médio de controlo obtido para 0,1 M EDTA. Os dados são ajustados à curva descrita por: $y = (V_{\max} \cdot x) / (K + x)$ em que $V_{\max}$ é a assíntota superior e K é IC50.

Ensaaiaram-se os compostos da invenção para a actividade contra AKT1, AKT2, e AKT3 num ou mais dos doseamentos acima.

A maioria dos compostos dos exemplos foram ensaiados geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um caso experimental demonstrou um valor pIC50: $\geq 5,9$ contra AKT1 em toda a extensão; $\geq 5,0$ contra AKT2 em toda a extensão; e $\geq 5,0$ contra AKT3 em toda a extensão.

Os compostos de Exemplos 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 e 259 foram ensaiados geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC50: $\geq 8,6$ contra AKT1 em toda a extensão; e $\geq 7,5$ contra AKT2 em toda a extensão. A maioria dos compostos de Exemplos 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 e 259 foram ensaiados geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC50: $\geq 7,6$ contra AKT3 em toda a extensão.

O composto do Exemplo 96 foi ensaiado geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC50: igual a 9,0 contra AKT1 em toda a extensão; igual a 8,0 contra AKT2 em toda a extensão; e igual a 8,8 contra AKT3 em toda a extensão.

O composto do Exemplo 137 foi ensaiado geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC50: igual a 9,0 contra AKT1 em toda a extensão; igual a 7,8 contra AKT2 em toda a extensão; e igual a 8,4 contra AKT3 em toda a extensão.

O composto do Exemplo 224 foi ensaiado geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos num passo experimental demonstrou um valor pIC50: igual a 8,7 contra AKT1 em toda a extensão; igual a 8,7 contra AKT2 em toda a extensão; e igual a 7,5 contra AKT3 em toda a extensão.

O composto do Exemplo 161 foi ensaiado geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC50: igual a 8,8 contra AKT1 em toda a extensão; igual a 7,5 contra AKT2 em toda a extensão; e igual a 7,6 contra AKT3 em toda a extensão.

O composto do Exemplo 222 foi ensaiado geralmente de acordo com os doseamentos enzimáticos de AKT e pelo menos um passo experimental demonstrou um valor pIC₅₀: igual a 8,8 contra AKT1 em toda a extensão; igual a 7,9 contra AKT2 em toda a extensão; e igual a 8,5 contra AKT3 em toda a extensão.

Nos dados acima, pIC₅₀ é definido como o -log (IC₅₀) em que IC₅₀ é expresso na unidade molar.

Os compostos farmacologicamente activos no âmbito desta invenção são úteis como inibidores de AKT em mamíferos, especialmente nos seres humanos, na sua necessidade.

A presente invenção proporciona um método de tratamento de cancro, artrite e outros estados patológicos que requerem a inibição de AKT, que compreende administrar um composto eficaz de Fórmula (I) e/ou um sal, hidrato ou pró-fármaco farmacologicamente aceitável. Os compostos da Fórmula (I) também proporcionam um método de tratamento dos estados de doenças acima referidas porque demonstraram a capacidade de actarem como inibidores de Akt. O fármaco pode ser administrado a um doente na sua necessidade por qualquer via de administração, que compreende, mas não limitado a, a intravenosa, a intramuscular, oral, subcutânea, intradérmica, e parentérica.

Os compostos farmacologicamente activos da presente invenção estão incorporados nas formas de dosagem

conveniente tais como capsula, comprimidos, ou preparações injectáveis. São utilizados veículos farmacêuticos líquidos ou sólidos. Os veículos sólidos compreendem amido, lactose, sulfato de cálcio di-hidratado, terra alba, sacarose, sacarose, talco, gelatina, agar, pectina, acácia, estearato de magnésio e ácido esteárico. Os veículos líquidos compreendem xarope, óleo de amendoim, azeite, sal e água. Igualmente, o veículo ou diluente pode compreender qualquer material de libertação prolongada, tal como o monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo, apenas com uma cera. A quantidade de veículo sólido varia largamente mas, preferencialmente, deve ser de cerca de 25 mg até cerca de 1 g por unidade de dosagem. Quando é utilizado um veículo líquido, a preparação será na forma de xarope, elixir, emulsão, capsula de gelatina macia, líquido injectável esterilizado tal como uma ampola, ou uma suspensão líquida não-aquosa.

As preparações não farmacêuticas são realizadas de acordo com as técnicas convencionais de um químico farmacêutico que envolvem a mistura, a granulação e compressão quando necessário para as formas de comprimidos, ou mistura, enchimento e dissolução dos ingredientes, como apropriadas, para dar os produtos orais ou parentéricos desejados.

As doses dos compostos farmacêuticamente activos da presente invenção numa unidade de dosagem farmacêutica tal como descrita acima deverá ser uma quantidade eficaz,

não tóxica preferencialmente seleccionada a partir do intervalo de 0,001-100 mg/kg do composto activo. Quando no tratamento de um ser humano doente em necessidade de um inibidor de AKT, a dose seleccionada é administrada preferencialmente desde 1-6 vezes por dia, oralmente ou parentericamente. As formas preferidas de administração parentérica compreendem topicamente, via rectal, via transdérmica, por injeção e continuamente por infusão. As unidades de dosagem oral para administração em seres humanos contem preferencialmente desde 0,05 até 3500 mg de substancia activa. A administração oral, que utiliza dosagens inferiores, é preferida. Contudo, a administração parentérica, em doses elevadas, pode também ser utilizada quando seguras e convenientes para o doente.

As dosagens óptimas a serem administradas podem ser facilmente determinadas pelos especialistas na matéria, e variarão com o inibidor Akt escolhido em utilização, a intensidade da preparação, o modo de administração, e o estado de avanço da doença. Os factores adicionais que dependem do doente em particular a ser tratado levarão à necessidade de ajustar as dosagens, como a idade, peso, dieta do doente e o tempo de administração.

O método de induzir a actividade inibitória de Akt nos mamíferos, que compreende o ser humano, compreende a administração a um sujeito em necessidade desta actividade de uma quantidade eficaz de um composto farmaceuticamente activo da presente invenção que inibe Akt.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I) no fabrico de um medicamento para ser utilizado como inibidor de Akt.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I) no fabrico de um medicamento para ser utilizado na terapia.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I) no fabrico de um medicamento para utilizar no tratamento do cancro.

A invenção também proporciona a utilização de um composto de Fórmula (I) no fabrico de um medicamento para utilizar no tratamento da artrite.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica para ser utilizada como um inibidor de Akt que compreende um composto de fórmula (I) e um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de cancro que compreende um composto de Fórmula (I) um veículo farmacêuticamente aceitável.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica para utilização no tratamento de artrite que

compreende um composto de Fórmula (I) um veículo farmacêuticamente aceitável.

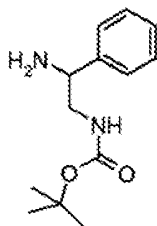
Nenhuns efeitos toxicológicos inaceitáveis são expectáveis quando os compostos da invenção são administrados de acordo com a presente invenção.

Adicionalmente, os compostos farmacêuticamente activos da presente invenção podem ser coadministrados com mais ingredientes activos, tais como outros compostos conhecidos para tratar cancro ou artrite, ou compostos conhecidos como tendo utilidade quando utilizados em combinação com um inibidor de AKT.

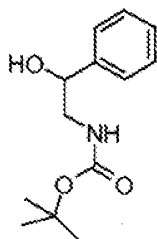
Sem qualquer elaboração, crê-se que um especialista na matéria pode, utilizando a descrição precedente, utilizar a presente invenção em toda a sua extensão. Os exemplos seguintes são, por isso, para serem construídos como meramente ilustrativos e não uma limitação de qualquer modo do âmbito da presente invenção

Pormenores Experimentais

Os compostos dos Exemplos seguintes nesta secção de Pormenores Experimentais são facilmente obtidos de acordo com o esquema descrito anteriormente ou por métodos análogos.

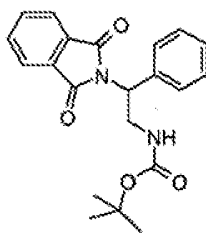
Preparação de Referência 1Preparação de (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

a) 2-hidroxi-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

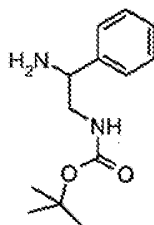


A uma solução de 2-amino-1-feniletanol (5 g, 36,4 mmol) em THF (182 mL) a 25°C foi adicionado Boc_2O (8,7 g, 40,1 mmol) numa porção. Após 0,5 h, a solução foi concentrada e o resíduo utilizado directamente sem purificação adicional: LC_MS (ES) $m/z = 238 \text{ (M+H)}^+$.

b) [2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol)-2-il-feniletil] carbamato de 1,1-dimetiletilo

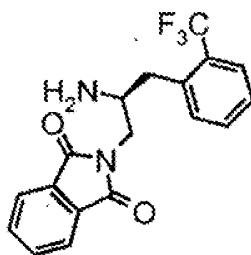


A uma solução de 2-hidroxi-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 g, 8,44 mmol),ftalamida(1 g, 7,03 mmol) e trifenilfosfina(2,76 g, 10,5 mmol), em THF (35 mL) a 25°C foi adicionado DEAD (1,7 mL, 10,5 mmol)gota a gota. Após 0,5 h, a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 15% EtOAc em hexanos)dando o composto em epigrafe (2 g, 80%) como uma espuma branca: LC-MS (ES) m/z = 367 (M+H)⁺.



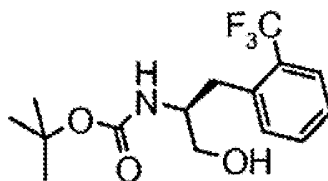
Uma solução de [2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 g, 5,46 mmol) e também (40%wt em H₂O, 10 eq.) ou NH₂NH₂ (10 eq) em MeOH (0,5 M, 10 mL) foi aquecida até 60°C num tubo selado. Após 12 h a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (carregamento de sílica-seca, 2% MeOH em DCM (1% N₄OH)) dando o composto em epigrafe (1,1 g, 85%) como um sólido branco LC-MS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

Preparação 6



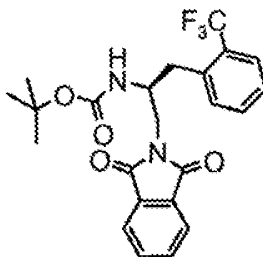
Preparação de 2-((2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil)propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona

a) ((1S)-2-hidroxi-1-([2-trifluormetil]fenil)-metil)etil) carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma solução de N-[[(1,1-dimetiletil)oxi] carbonil]-2-(trifluorometil))-L-fenilalanina (5 g, 15 mmol) em THF (75 mL) agitada a 0°C foi adicionado BH₃-THF (45 mL, 45 mmol-1M em THF). Após 12 h, a reacção foi extinta com AcOH:MeOH (1:5, 24 mL) e repartida entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ e DCM. A fase aquosa foi depois extraída várias vezes com DCM. As fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e utilizado directamente (4,2 g, 88%): LCMS (ES) m/z 320 (M+H)⁺.

b) (1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{trifluormetil}fenil]-metil)etil)carbamato de 1,1-dimetil-etilo



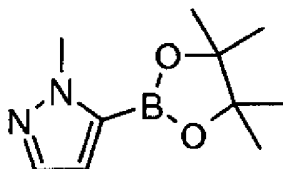
A uma solução de ((1S)-2-hidroxi-1-([2-trifluor

metil)fenil]-metil}etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,2 g, 13,2 mmol), trifenilfosfina (4,5 g, 17,1 mmol), e ftalamida (1,9 g, 13,2 mmol), em THF (66 mL) a 25°C foi adicionado azodicarboxilato de dietilo (2,7 mL, 17,1 mmol). Após agitação a RT durante 1 h, a solução reaccional foi concentrada sob vácuo e o resíduo purificado em sílica gel (1% MeOH em DCM) dando o composto em epigrafe (3,2 g, 54%) como um sólido branco LC-MS (ES) m/z 449 (M+H)⁺.

c) 2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona.

A uma solução de (1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[trifluormetil)fenil]-metil}etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,2 g, 7,1 mmol) em MeOH (35 mL) a RT foi adicionado 4M HCl em dioxano (18 mL). Após 12 h a solução foi concentrada dando o composto em epígrafe (2,7 g, quant.) como um sal de HCl: LCMS (ES) m/z 349 (M+H)⁺.

Preparação 7

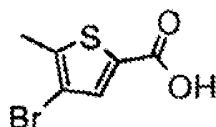


Preparação de 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole.

A uma solução de 1-metilpirazole (4,1 g, 50 mmol)

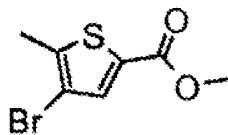
em THF (100 mL) a 0°C foi adicionado n-BuLi (2,2 M em THF, 55 mmol). A solução reaccional foi agitada durante 1 hora a RT e depois arrefecida até -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931(2004)]. À solução reaccional foi adicionado 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolano (12,3 mL, 60 mmol). Após 15 minutos, a reacção foi aquecida até 0°C durante 1 hora. A reacção foi diluída com solução saturada de NH₄Cl e extraída com DCM. As fracções orgânicas foram lavadas, secas sobre Na₂SO₄ e concentradas em vácuo para dar um sólido acastanhado (8,0 g, 77%) que foi utilizado sem purificação adicional. LCMS (ES) m/z 127 (M+H)⁺ para [RB(OH)₂]; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,57 (s,1H), 6,75 (s,1H), 4,16 (s,3H), e 1,41(s,12H).

Preparação 9

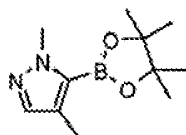


Preparação de ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico

Uma solução de bromo (725 µL, 14,1 mmol) em AcOH (2,8 mL) foi adicionada gota a gota ao ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (2 g, 14,1 mmol) e FeCl₃ (456 mg, 2,81 mmol) em AcOH (28 mL) a 25°C. Após 5 horas, verteu-se a solução sobre gelo e o precipitado foi filtrado e lavado com água dando o composto em epígrafe (3 g, quant.) como um pó amarelo: LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺.

Preparação 10Preparação de 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo

Uma solução de ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico (3 g, 13,6 mmol) em MeOH (67 mL) e H₂SO₄ (3 mL) foi agitada a 50°C. Após 12 h, à solução adicionou-se gelo-água e ajustou-se o pH para ~11. A fase aquosa foi extraída várias vezes com DCM e as frações orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e utilizadas directamente que deram o composto em epígrafe (3 g, 94%.) como um sólido cor de laranja: LCMS (ES)m/z 236 (M+H)⁺.

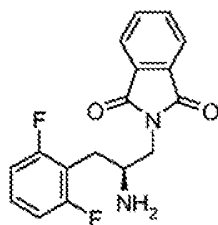
Preparação 17Preparação de 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole

A uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral, 3,5 g, 146 mmol, lavado com 200 mL de hexano) em THF (200 mL) adicionou-se 4-metil-1H-pirazole (10 g, 122 mmol) a 0°C gota a gota. Após a agitação a RT durante 1h, à suspensão referida adicionou-se MeI (7,3 mL, 117 mmol) gota a gota a

0°C. A mistura reaccional ficou em agitação de um dia para outro. O subproduto NaI foi removido por filtração e a solução filtrada foi utilizado directamente no passo seguinte.

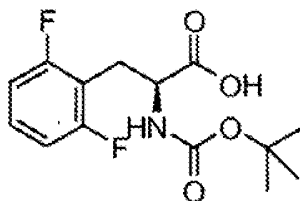
A 0°C, à solução acima de 1,4-dimetilpirazole em THF, foi adicionado n-BULi (2,5 M em hexano, 58,5 mL, 146 mmole). Agitou-se a solução reaccional durante 2 h a RT e depois arrefeceu-se até -78°C [J. Heterocyclic. Chem 41, 931 (2004)]. À solução reaccional foi adicionado 2-isopropoxi-4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (27,2 g, 146 mmole). Após 15 minutos a -78°C, deixou-se aquecer a reacção a solução até 0°C e agitou-se durante 3h. A reacção foi diluída com solução saturada de NH₄Cl e extraída com DCM. Os produtos orgânicos foram secos sobre Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo para dar o composto em epígrafe como um sólido castanho (21 g, 78%) que foi utilizado sem purificação adicional: LCMS (ES)m/z 141 (M-C₆H₁₂)⁺ 223 (M+H)⁺. ¹H NMR (CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), e 1,32 (s, 12H).

Preparação 18



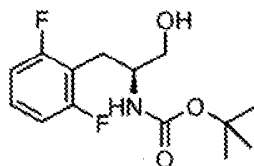
Preparação de 2-[(2S)-2-amino-3-(2,6-difluorofenil]propil}-1H-indole-1,3(2H)-diona.

a) N-([1,1-dimetiletil)oxilcarbonil]-2,6-difluoro-L-fenilalanina



Adicionaram-se 1,4-dioxano (55 mL) e água (12 mL) a 2,6-difluoro-L-fenilalanina (3,00 g, 12,62 mmol) num balão de fundo redondo de 200 mL. A mistura foi arrefecida até 0°C seguindo-se a adição lenta de NaOH (12,62 mL, 31,6 mmol) e depois de Boc₂O (3,42 g, 15,20 mmol). A mistura foi deixada a aquecer até à temperatura ambiente e monitorizada até conclusão por LC-MS. Uma vez concluída, a mistura foi arrefecida até 0°C e neutralizada por adição lenta de 2,5 M HCl (12 mL). Os solventes foram removidos a pressão reduzida. O sólido resultante foi sonificado com 20% MeOH/CHCl₃ (150 mL), filtrados e o solvente orgânico removido para dar o produto (4,3 g, 14,4 mmol, quant.) como um sólido branco que foi utilizado no passo seguinte sem purificação adicional: LC-MS (ES)m/z = 302 (M+H)⁺.

b) [(1S)-2(2,6-difluorofenil)-1-hidroximetil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

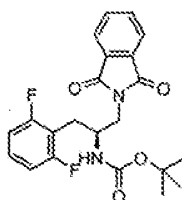


Adicionou-se lentamente BH₃.THF (64,7 mL, 64,7

mmol) a uma solução de N-{[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,6-difluoro-L-fenilalanina(4,33 g, 14,37 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (60 mL) a 0°C num balão de fundo redondo de 200 mL. A mistura foi agitada durante 2 horas e depois colocada num refrigerador de um dia para outro. O excesso de reagente foi suprimido por adição lenta de AcOH em MeOH a 0°C e a mistura foi aquecida até à temperatura ambiente durante 2 horas. O volume de THF foi reduzido para ½ e o produto repartido entre CHCl₃ e NaHCO₃ aquoso (sat).

As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e utilizadas directamente sem purificação adicional (3,4 g, 78%): LC-MS (ES)m/z = 288 (M+H)⁺.

c) {(1S)-2(2,6-difluorofenil)-1-[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



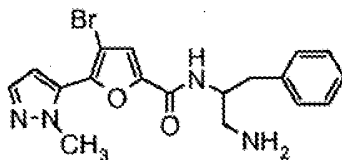
Num balão de fundo redondo de 200 mL foram adicionados [(1S)-2(2,6-difluorofenil)-1-hidroximetil]-etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,38 g, 11,76 mmol), ftalimida, (3,38 g, 11,76 mmol), e PS-TPP (Polimero ligado à Trifenil-Fosfina) (2,15 mmol/g, 4,92 g, 14,76 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (58,8 mL). Adicionou-se DEAD (2,23 g, 14,09 mmol), e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos altura em que

se adicionou MeOH. Filtrou-se a mistura através de Celite absorvida na sílica e purificou-se por cromatografia em coluna que deu o composto em epígrafe como um sólido castanho (27 g, 55%): LC-MS (ES)m/z = 317 (M+H)⁺.

d) 2-[(2S)-2-amino-3-(2,6-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona.

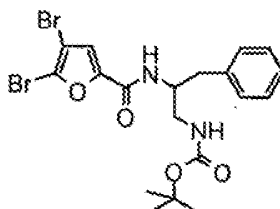
Num balão de fundo redondo de 200 mL foram adicionados Num balão de fundo redondo de 200 mL foi adicionado) {(1S)-2(2,6-difluorofenil)-1-[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,72 g, 6,40 mmol), em Clorofórmio (75 mL) e Metanol (10 mL). Adicionou-se à mistura HCl/1,4-Dioxano (40,0 mL, 160 mmol) e a mistura ficou em agitação de um dia para outro. Os solventes foram removidos dando o composto em epígrafe como um sólido castanho (24 g, quant.) como um sal de HCl: LC-MS (ES)m/z = 317 (M+H)⁺.

Exemplo de Referência 1



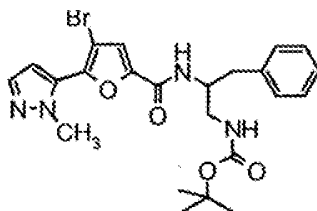
Preparação de N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

a) (2-([4,5-dibromo-2-furanil]carbonil]amino)-3-fenilpropil) carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma solução de ácido 4,5-dibromo-2-furanocarboxílico (2,81 g, 10,4 mmol), PyBrOP (5,6 g, 12,0 mmol), e diisopropilamina (4,2 mL, 24,0 mmol) em DCM (70 mL) a 25°C foi adicionado (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 8,0 mmol). Após 16 h, a solução foi repartida entre H₂O e lavada com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, hexanos/EtOAc, 2:1) dando o composto em epígrafe como um sólido branco (4,3 g, 82%): LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

b) [2-([4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanil]carbonil]amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



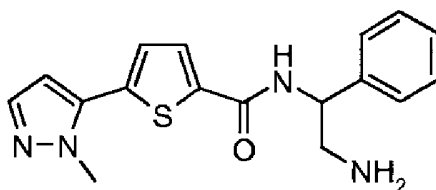
A uma solução de (2-([4,5-dibromo-2-furanil]-carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g, 0,60 mmol) em dioxano/H₂O (5:1, 8,6 mL)) adici-

onou-se K_2CO_3 (0,25 g, 1,8 mmol), tetracistri- fenilfosfina $Pd(0)$ (70 mg, 0,06 mmol) e 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole (0,12 g, 0,60 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 80°C num tubo selado durante 12h. Verteu-se a solução reaccional em H_2O (100 mL) e extraiu-se com DCM. As fracções orgânicas foram secas sobre Na_2SO_4 e purificadas em sílica gel hexanos/EtOAc, 1:1) para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (0,20 g, 66%): LC-MS (ES) m/z = 504 (M+H)⁺.

c) N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

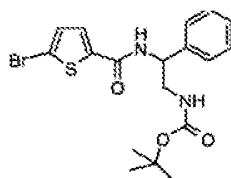
O [2-([4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanil]carbonil)amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,20 g, 0,40 mmol) foi dissolvido em DCM (10 mL) e tratado com TFA (5 mL). Após 2h, a solução foi concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (coluna C18; H_2O/CH_3CN , 95-5%) dando o sal de TFA do composto em epígrafe como um sólido branco (0,16 g, 91%): LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺. ¹H NMR (d_4 -MeOH, 400 MHz): δ 7,59 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), e 2,98 (m, 2H).

Exemplo de Referência 2



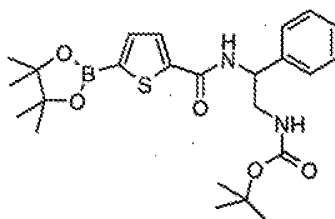
Preparação de N-(2-amino-1-feniletil)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) (2-{[(5-bromo-2-tienil)carbonil]amino-2-feniletil) carbamato de 1,1-dimetiletilo



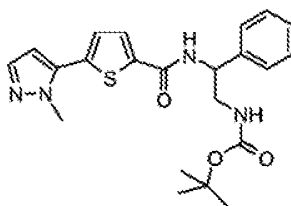
A uma solução de ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (3,2 g, 15,2 mmol), PyBrOP (8,5 g, 18,2 mmol), e diisopropilamina (10,6 mL, 60,9 mmol) em DCM (76 mL) a 25°C foi adicionado (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,6 g, 3,14 mmol) [preparado na Preparação 1]. Após 16 h, a solução foi repartida entre H₂O e lavada com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 1% MeOH em DCM) dando o composto em epígrafe como um sólido branco (4 g, 62%): LC-MS (ES) m/z = 426 (M+H)⁺.

b) (2-fenil-2-({[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]carbonil}amino)carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma solução de (2-([5-bromo-2-tienil]carbonil]amino)-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 2,35 mmol) em DMF (9 mL) foram adicionados (693 mg, 7,05 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,2 g, 4,71 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0,212 mmol). Os conteúdos reaccionais foram aquecidos até 80°C num tubo selado durante 18 horas e foram depois repartidos entre 6M NaOH e DCM. O pH da fracção aquosa foi ajustado até ~3 com 3M HCl e lavado várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas sob vácuo até um sólido e utilizadas directamente na reacção seguinte: LC-MS(ES)m/z = 473(M+H)⁺ éster borónico, 391(M+H)⁺ ácido borónico.

c) 2-([5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil]amino)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



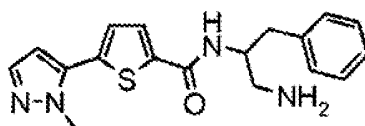
A uma solução de (2-fenil-2-([5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]carbonil]amino)-etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,42 mmol) em dioxano/H₂O (5:1, 8,6 mL) adicionou-se K₂CO₃ (234 mg, 1,69 mmol), tetracistrifenil fosfina Pd(0) (24 mg, 0,02 mmol) e 5-iodo-1-metil-1H-pirazole (97 mg, 0,47 mmol) preparado de

acordo com Effenberger, F.; et al J.Org. Chem. 1984, 49, 24, 4687]. A mistura reaccional foi aquecida até 80°C num tubo selado durante 12h. Verteu-se a solução reaccional em H₂O (100 mL) e extraiu-se com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e purificadas em sílica gel (1% MeOH em DCM) para dar o composto em epígrafe (56 mg, 31%) como um sólido amarelo LC-MS (ES)m/z = 427 (M+H)⁺

d) *N*-(2-amino-1-feniletil)-5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

O 2-([5-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (56 mg, 0,131 mmol) foi dissolvido em MeOH (2 mL) e tratado com excesso de 4M HCl em dioxano (656 µL, 2,62 mmol). Após 4 h, a solução foi concentrada dando o composto em epígrafe (46 mg, quant.) como um sólido amarelo LC-MS (ES)m/z = 327 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 9,46 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,27 (bs, 1H), 8,20 (d, J=4,0 Hz, 1H), 7,48-7,75 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1H), 6,58 (d, J=1,9 Hz, 1H), 5,21-5,30 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H).

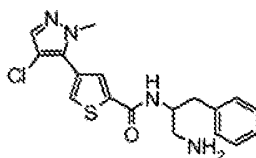
Exemplo de Referência 3



Preparação de N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

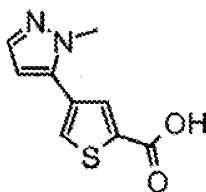
O composto em epigrafe foi preparado como um sólido acastanhado de acordo com o Exemplo 2, excepto substituindo (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,65 g, 7,97 mmol)[preparado na Preparação 2] em vez de (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo. LC-MS(ES)m/z = 341(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ 8,74 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,05 (bs, 1H), 7,89 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=3,9 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 1H), 6,56 (d, J=2,0 Hz, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 2,98-3,01 (m, 2H), 2,91-2,93 (m, 2H).

Exemplo de Referência 24



Preparação de N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

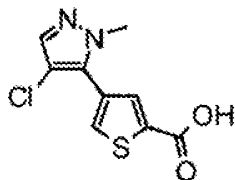
a) Ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A uma solução de ácido 4-bromo-2-tiofeno-

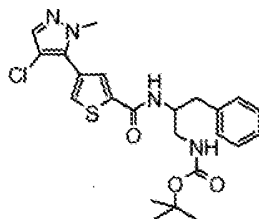
carboxílico (1 g, 4,83 mmol) em dioxano/H₂O (5:1, 16 mL) adicionou-se K₂CO₃ (2,7 g, 19 mmol), tetracistrifenilfosfina Pd(0) (279 mg, 0,241 mmol) e 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole (1,2 g, 6,27 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 80°C num tubo selado durante 2 h e foi adicionado mais tetracistrifenilfosfina Pd(0) (279 mg, 0,241 mmol) e 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole (1,2 g, 6,27 mmol). 12 h depois, a reacção foi repartida entre 6M NaOH e DCM. O pH da fase aquosa foi ajustado para ~3 e lavada varias vezes com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo e utilizadas directamente sem purificação adicional. LC-MS(ES)m/z = 209(M+H)⁺

b) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxílico



Uma solução de ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (600 g, 2,88 mmol) e N-clorossucinimida (384 mg, 2,88 mmol) em THF (14 mL) foi agitada num tubo selado a 70°C. Após 1 h, a solução foi repartida entre H₂O-DCM. O pH da fase aquosa foi ajustado para 3 e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo e utilizadas directamente sem purificação adicional (698 mg, quant.): LC-MS(ES)m/z = 243(M+H)⁺

c) [2-([4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]-carbonil)amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



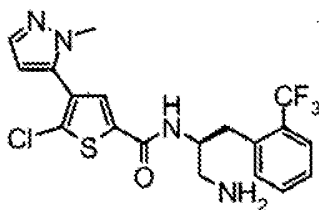
A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (350 mg, 1,45 mmol), 2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (362 mg, 1,45 mmol), [da Preparação 2] e diisopropiletilamina (1,3 mL, 17,23 mmol) em DCM (7 mL) foi adicionado PyBrop (809 mg, 1,74 mmol) numa só porção. Após 1 h, a solução foi repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas e utilizadas directamente: LC-MS(ES)m/z = 476 (M+H)⁺

d) N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Uma solução de [2-([4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil)amino)-3-fenilpropil] carbamato de 1,1-dimetiletilo (em bruto de parte c)) em TFA-DCM (3 mL, 1:2) foi agitada a 25°C. Após 30 minutos, a solução foi neutralizada através de tampão de sílica (4% MeOH em DCM (1% N₄OH) que deu o composto em epigrafe.

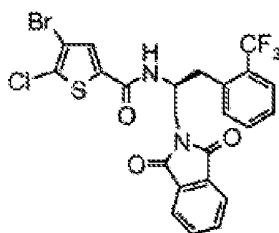
A base livre, como uma solução em MeOH, foi depois tratada com excesso 4M HCl em dioxano dando o composto em epígrafe (90 mg, 17%-2 passos) como um sal de HCl: LC-MS(ES)m/z 476(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 8,75 (d, J=8,08 Hz, 1H), 8,10 (d, J=1,52 Hz, 2H), 8,08 (s, 3H), 7,68 (s, 1H) 7,26-7,32 (m, 4H), 7,22 (d, J=6,06, 2,53 Hz, 1H), 4,39 (br. s., 1H), 3,87 (s, 1H), 2,91 8d, J=7,33 Hz, 4H).

Exemplo 25



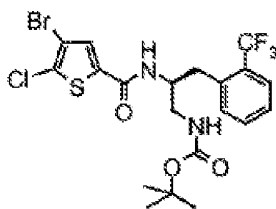
Preparação de N-(1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metilmetil-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 4-bromo-5-cloro-N-((1S)-2[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida



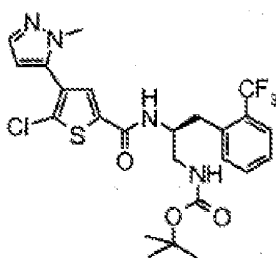
A uma solução de ácido 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (1,3 g, 5,42 mmol), PyBrop (3 g, 6,5 mmol) e diisopropiletilamina (4,7 g, 27,1 mmol) em DCM (54 mL) a 25°C foi adicionado 2-((2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (2,0 g, 5,42 mmol) [preparado na Preparação 6]. Após 1 h, a solução foi repartida entre H₂O e lavada com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas e utilizadas directamente: LC-MS (ES)m/z = 572 (M+H)⁺

b) ((2S)-2-([[(4-bromo-5-cloro-2-tienil)carbonil]amino}-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma solução de 4-bromo-5-cloro-N-((1S)-2[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida (em bruto da parte a) em THF-MeOH) (1:1, 20 mL) foi adicionada hidrazina (1,59 mL, 54,2 mmol). Após 12 h, a solução foi filtrada e o filtrado concentrado, colocado seco sobre sílica e purificado por cromatografia em coluna (2% MeOH em DCM (1% N₄OH) dando a base livre que foi dissolvida em THF (25 mL) e tratada co Boc₂O (1,2 g, 5,31 mmol). Após 30 min a solução foi concentrada dando um pó branco do composto em epigrafe (800 mg, 27%-3 passos): LC-MS (ES)m/z = 542 (M+H)⁺

c) {(2S)-2-([5-cloro-4-(1-metil)-1 H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo



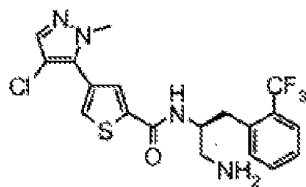
A uma solução de {(2S)-2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-carbamato de 1,1-dimetiletilo (750 mg, 1,38 mmol) em dioxano/H₂O (5:1, 6 mL) adicionou-se K₂CO₃ (762 mg, 5,52 mmol), tetracistrifenilfosfina Pd(0) (80 mg, 69 μ mol) e 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole (3,73 mg, 1,8 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 80°C num tubo selado durante 2 h e foi adicionado mais tetracistrifenilfosfina Pd(0) (80 mg, 69 mmol) e 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazole (373 mg, 1,8 mmol). 12 h depois, verteu-se a solução sobre H₂O (100 mL) e extraída com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo e purificadas em silica gel (hexanos/EtOAc, 1:1) dando o composto em epígrafe como um pó branco do (194 mg, 26%): LC-MS(ES)m/z = 544.

a) *N*-[1*S*]-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Dissolveu-se o {(2*S*)-2-([5-cloro-4-(1-metil).1*H*-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluoro metil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo em TFA-DCM (3 mL, 1:2) e agitou-se a 25°C. Após 30 min a solução foi concentrada com um azeótropo de tolueno e o resíduo neutralizado através de uma camada de sílica (2-5% MeOH em DCM (1% N₄OH) dando a base livre do composto em epígrafe.

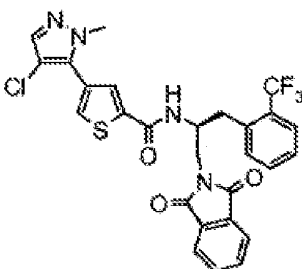
A base livre, como uma solução em MeOH, foi então tratada com excesso de 4M HCl em dioxano dando o composto (134 mg, 85%) como um sal de HCl: LC-MS(ES)m/z 444 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 9,10 (d, J=9,09 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (bs, 3H), 7,70 (d, J=8,08 Hz, 1H), 7,57 (d, J=2,02 Hz, 2H), 7,43 (s, 1H), 6,49 (d, J=2,02 Hz, 1H), 4,47 (br. s., 1H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (d, J=8,34 Hz, 4H).

Exemplo de Referencia 26



Preparação de *N*-[1*S*]-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida



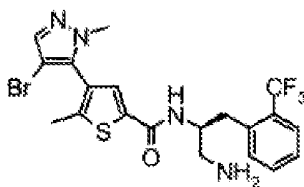
O composto em epigrafe foi preparado como um sólido branco de acordo com o procedimento do Exemplo 24, excepto substituindo 2-((2*S*)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona ((288 mg, 0,826 mmol) [a partir da Preparação 6] em vez de (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo: LC-MS(ES)*m/z* 444 (*M*+*H*)⁺,

b) *N*-[1*S*]-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida (150 mg, 0,262 mmol) em THF-MeOH (1:1, 2 mL) adicionou-se hidrazina (123 µL, 2,62 mmol). Após 12 h, a solução foi filtrada e o filtrado foi concentrado, colocado seco em sílica e purificado por cromatografia em coluna (2% MeOH em DCM(1% *N*₄OH) dando a base livre do composto em epigrafe.

A base livre, como uma solução em MeOH, foi depois tratada com excesso de 4M HCl em dioxano dando o composto em epigrafe (30 mg, 26%) como um sal de HCl: LC-MS(ES)m/z 444(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,11 (d, J=1,26 Hz, 1H), 8,03 (d, J=1,26 Hz, 1H), 7,93 (bs, 2H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,44 (d, J=4,80 Hz, 1H), 4,49 (br., s., 1H), 3,87 (s, 3H) 2,99-3,12 (m, 4H).

Exemplo 28

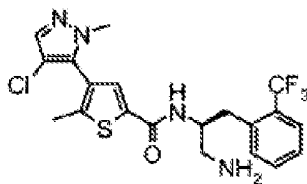


Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil)etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido branco de acordo com o procedimento do Exemplo de Referência 26, excepto substituindo ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,52 mmol) [a partir da Preparação 9] em vez de ácido 4-(1-metil-1H-pirazole-5-il)-2-tiofenocarboxílico e substituindo NCS por NBS (325 mg, 2,43 mmol): LC-MS(ES)m/z 502(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 8,81 (br., s., 1H), 8,05 (br., s., 1H), 7,83-7,90 (m, 1H) 7,53-7,60 (m, 2H) 7,39-7,47 (m, 2H), 4,48 (d,

$J=5,05$ Hz, 1H), 3,68-3,78 (m, 3H), 3,01-3,08 (m, 4H), 2,33 (s, 3H).

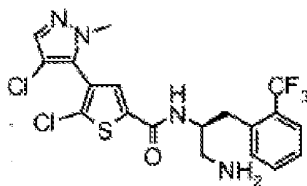
Exemplo 29



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

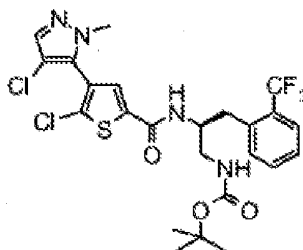
O composto em epígrafe foi preparado como um sólido branco de acordo com o procedimento do Exemplo de Referencia 26, excepto substituindo pelo ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,52 mmol) [a partir da Preparação 9] o ácido 4-(1-metil-1H-pirazole-5-il)-2-tiofenocarboxílico: LC-MS(ES)m/z 457(M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 8,76 (br., s., 1H), 8,03 (br., s., 1H), 7,86 (s, 1H) 7,70 (s, 2H) 7,53-7,60 (m, 2H) 7,39-7,47 (m, 1H) 4,46 (d, $J=9,35$ Hz, 1H), 3,72 (s, 2H) 3,03-3,10 (m, 4H) 2,34 (s, 3H).

Exemplo 31



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) {(2S)-2-([5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo



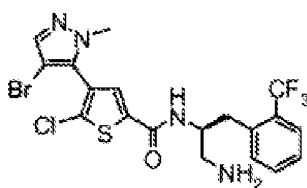
Uma solução de {(2S)-2-([5-cloro-4-(1-metil)-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil} carbamato de 1,1-dimetiletilo (110 mg, 0,202 mmol) [preparado no Exemplo 25] e N-clorossuccinimida (35 mg, 0,263 mmol) em THF (2 mL) foi agitado num tubo selado a 70°C. Após 1h, a solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo e utilizadas directamente sem purificação adicional: LC-MS (ES) m/z = 578 (M+H)⁺.

b) N-((1S)-2-amino-1-[[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

O {(2S)-2-([5-cloro-4-(1-metil)-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]-propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (em bruto da parte a) foi dissolvido em TFA-DCM (3 mL, 1:2) e agitado a 25°C. Após 30 minutos, a solução foi neutralizada através duma sílica tamponada (4% MeOH em DCM (1% N₄OH) que deu o composto em epígrafe.

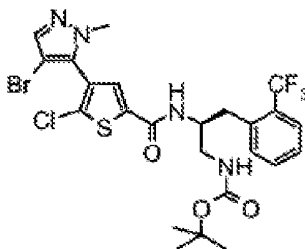
A base livre, como uma solução em MeOH, foi depois tratada com excesso 4M HCl em dioxano dando o composto em epígrafe (43 mg, 44%-2 passos) como um sal de HCl: LC-MS(ES)m/z 478 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 9,10 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,06 (s, 4H), 7,75 (s, 1H) 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,45 Hz, 1H), 4,47 (t, J=8,84 Hz, 1H) 3,78 (s, 3H) 2,98-3,12 (m, 4H).

Exemplo 32



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)-metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

a) {(2S)-2-([4-(4-bromo-1-metil)-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



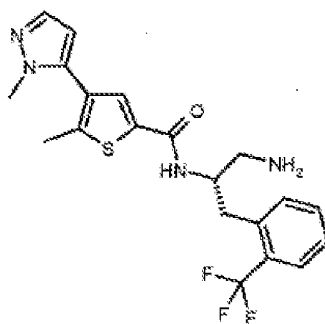
Uma solução de {(2S)-2-([5-cloro-4-(1-metil)-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,22 mmol) [preparado no Exemplo 25] e N-bromossuccinamida (52 mg, 0,290 mmol) em THF (2 mL) foi agitada num tubo selado a 70°C. Após 1h, a solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas foram secas (Na₂SO₄) e concentradas sob vácuo e utilizadas directamente sem purificação adicional: LC-MS (ES) m/z = 622 (M+H)⁺.

b) N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

O {(2S)-2-([4-bromo-1-metil)-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tienil]carbonil}amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (em bruto da parte a) foi dissolvido em TFA-DCM (3 mL, 1:2) e agitado a 25°C. Após 30 minutos, a solução foi concentrada e o resíduo neutralizado através de sílica tamponada (4% MeOH em DCM (1%N₄OH) dando o composto em epígrafe.

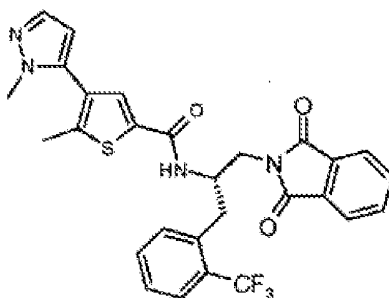
A base livre, como uma solução em MeOH, foi depois tratada com excesso 4M HCl em dioxano dando o composto em epígrafe (42 mg, 44%-2 passos) como um sal de HCl: LC-MS (ES) m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 9,13 (d, J=9,09 Hz, 1H), 8,17 (br., s., 1H) 8,05 (s, 3H), 7,75 (s, 1H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,58 Hz, 1H), 4,46 (d, J=9,60 Hz, 1H) 3,78 (s, 3H) 2,99-3,13 (m, 4H).

Exemplo 56



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



Num balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados o ácido 5-metil-4(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxílico (206 mg, 0,93 mmol) [preparado de acordo com o procedimento da Preparação 9], 2-((2S)-2-amino-3-([2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona, (209 mg, 0,60 mmol) [preparado de acordo com o procedimento da Preparação 6] e PyBrop (340 mg, 0,73 mmol), DIEA (0,81 mL, 4,65 mmol) foram adicionados e a mistura agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. Após o completamento, a mistura reaccional foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-75% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (112 mg, 0,203 mmol 22%) como um sal de HCl: LC-MS (ES) m/z 553 (M+H)⁺.

b) N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

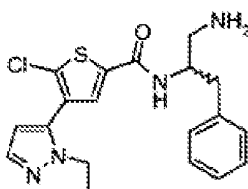
Num balão de fundo redondo de 50 mL foram adicionados N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (112 mg, 0,203 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (6 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (40 µL, 1,3 mmol) e agitou-se a mistura de um dia para outro à temperatura ambiente. Após o completamento, a mistura reaccional foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado dando o composto em epígrafe (43 mg, 0,102 mmol, rendimento: 50%) como um sal de HCl: LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺.

¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz): δ ppm 2,38 (s, 3H) 3,01 (m, 1H) 3,08 (d, J=6,57 Hz, 3H), 3,76-3,83 (m, 3H) 4,47 (m, 1H), 6,37 (d, J=2,02 Hz, 1H), 7,41 (t, J=7,58 Hz, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 7,68 (d, J=7,58 Hz, 1H), 8,04 (d, J=9,09 Hz, 1H), 8,15 (s, 3H), 8,96 (s, 1H).

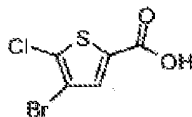
Exemplo de Referência 89

N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



a) Ácido 5-cloro-4-metil-2-tiofenocarboxílico

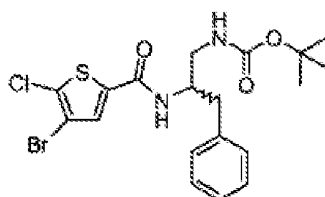
b)



A uma solução de ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (2,07 g, 10 mmol) em DMF (5 mL) adicionou-se (2,7 g, 15 mmol) numa porção. A mistura reaccional foi agitada a 50°C durante 10 h, e depois arrefecida até à temperatura ambiente. O produto desejado precipitou após adição de

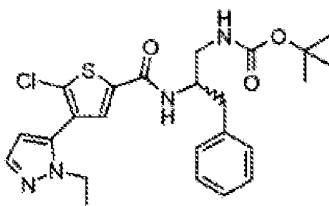
água. O sólido branco foi filtrado e seco sob alto vácuo para dar 1,9 g (79%). LC-MS (ES)m/z 242 (M+H)⁺.

b) (2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



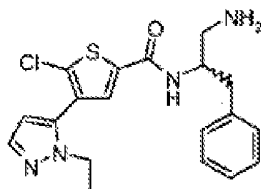
A uma solução de ácido 5-cloro-4-metil-2-tiofeno carboxílico (242 mg, 1,0 mmol) e diisopropilamina (2,5 mL, 14,6 mmol) em DCM (50 mL) a 25°C foi adicionado PyBrOP (2,5 g, 5,03 mmol) numa porção. Após 30 min adicionou-se (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (250 mg, 1,0 mmol) numa porção. Após 2h, a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 10-40% EtOAc em Hexano) dando o composto em epígrafe (460 mg, 97%) como um sólido branco: LC-MS (ES)m/z 474 (M+H)⁺.

c) [2-([5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil)carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



A uma solução de (2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo em THF (5 mL) foi adicionado Na_2CO_3 (2N, 03 mL, 0,6 mmol) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 24 μmol) e 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (92 mg, 0,42 μmol). A mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e purificada em sílica (hex/EtOAc, 20-50%) dando o composto em epígrafe (74 mg, 972%) como um sólido amarelo pálido: LC-MS (ES)m/z 489 (M+H)⁺.

d) N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

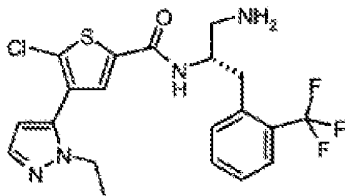


Dissolveu-se o 2-([5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil) carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (61 mg, 0,12 mmol) em DCM (2 mL) e tratou-se com TFA (1 mL). Após 0,5 h, a solução foi concentrada e neutralizada através de sílica utilizando 4% MeOH em DCM (1% NH_4OH). O composto em epígrafe foi ainda purificado por HPLC de fase reversa (coluna C18: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 40-10%) dando o sal bis-TFA do composto em epígrafe (41 mg, 53%) como um sólido branco LC-MS (ES)m/z 389 (M+H)⁺. ^1H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz): δ ppm 7,61(d, J=2,0 Hz, 1H), 7,59(s, 1H), 7,33-7,21(m, 5H) 6,41(d, J=2,0 Hz, 1H), 4,52(m, 1H), 4,10(q, J=7,1

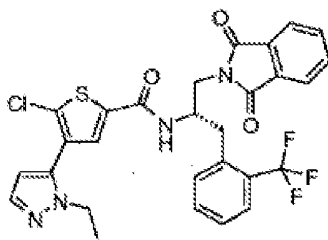
Hz, 2H), 3,22 (dd, J=12,9 Hz, 3,5 Hz, 1H), 2,98 (m, 2H), e 1,35 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Exemplo 90

N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

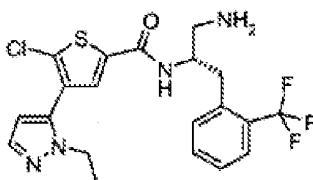


a) 5-cloro-N(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



O composto em epígrafe foi preparado como um sólido esbranquiado de acordo com o procedimento do Exemplo de Referência 89(c) excepto substituindo 4-bromo-5-cloro-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil)metil}etil)-2-tiofenocarboxamida (150 mg, 0,26 mmol) em vez de (2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil)carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo: LC-MS (ES)m/z 587 (M+H)⁺.

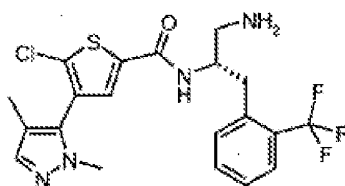
b) *N*(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



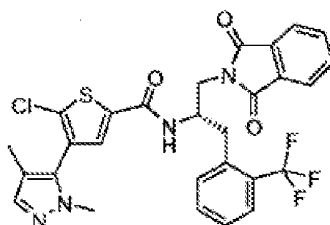
A uma solução de 5-cloro-*N*(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil)fenil]metil}etil-4-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (110 mg, 0,19 mmol) em MeOH/THF (5 mL/0,5 mL) foi adicionada hidrazina (0,5 mL, 15,9 mmol). Após agitação de um dia para outro a RT, a mistura reaccional foi concentrada, e purificada purificado por HPLC de fase reversa (coluna C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) dando o sal bis-TFA do composto em epígrafe. O sal bis-TFA foi dissolvido em água, e neutralizado por hidróxido de amónio. A mistura foi extraída com DCM (5 mL x 3), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada para dar a base livre do composto em epígrafe, que foi dissolvida em MeOH (2 mL) e tratada com HCl (aq. 37%). Após agitação de um dia para outro, a mistura reaccional foi concentrada para dar o composto em epígrafe (26 mg, 26%) como um sal di-HCl: LC-MS(ES)m/z 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz): δ ppm 8,28(d, J=2,5 Hz, 1H), 8,07(s,1H), 7,70(d, J=7,6 Hz, 1H), 7,62(d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53(d, J=7,6 Hz, 1H), 7,43(d, J=7,6 Hz, 1H), 6,90(d, J=7,6 Hz, 1H), 4,66 (m,1H), 4,43(q, J=7,3 Hz, 2H), 3,37-3,16(m,4H), 1,50 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Exemplo 91

N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)etil-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



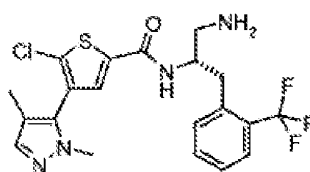
a) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil)etil-2-tiofenocarboxamida



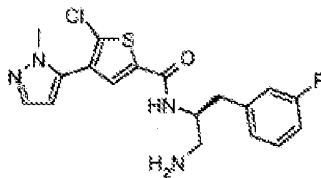
A uma solução de 4-bromo-5-cloro-N(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil]fenil)etil-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (260 mg, 0,46 mmol) em THF (5 mL) foi adicionado Na₂CO₃ (2N, 0,7 mL, 1,4 mmol) Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 48 µmol) e 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (303 mg, 1,38 mmol). A mistura reaccional foi aquecida num tubo selado sob N₂. Após 8h, a mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e purificada em sílica

(10:1 CHCl₃/MeOH) para dar o composto em epígrafe (196 mg, 73,4%): LC-MS (ES) m/z 587 (M+H)⁺.

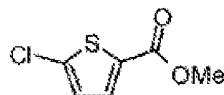
b) *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida (196 mg, 0,34 mmol) em MeOH/THF (2 mL/0,5 mL) foi adicionada hidrazina (0,5 mL, 15,9 mmol). Após agitação de um dia para outro a RT, a mistura reaccional foi concentrada, e purificada em sílica (50% MeOH em CHCl₃ (0,5% NH₄OH) para dar a base livre do composto em epígrafe, que foi dissolvida em MeOH (2 mL), e tratada com HCl(aq, 37%). Após agitação de um dia para outro a RT, a mistura reaccional foi concentrada, para dar o composto em epígrafe (107 mg, 51%) como um sal di-HCl: LC-MS (ES) m/z 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz): δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,70 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,3 Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,33-3,14 (m, 4H), 2,10 (s, 3H).

Exemplo 95

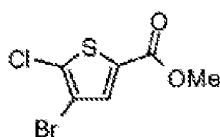
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



a) 5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo

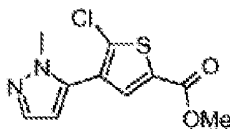
A uma solução de ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (20 g, 123 mmol) em MeOH (200 mL) adicionou-se H_2SO_4 conc. (5 mL). Após aquecimento até 55°C durante 12 h, a solução reaccional foi concentrada e diluída com DCM (250 mL). A solução DCM foi lavada com NaHCO_3 aquoso, depois H_2O e seca sobre Na_2SO_4 . A concentração sob vácuo deu o composto em epígrafe como um óleo amarelo (21,5 g, 99%): LC-MS (ES) m/z 178 (M+H)⁺.

b) 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo



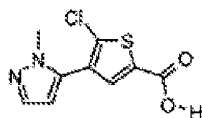
A um balão de fundo redondo de 1L foi adicionado cloreto de alumínio (11,32 g, 85 mmol) e 5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (10 g, 56,6 mmol) dissolvido em CHCl_3 (250 mL). Foi adicionado Br_2 (4,08 mL, 79 mmol) gota a gota durante 10 minutos. Após agitação durante 6h a 25°C, a solução reaccional laranja claro foi lavada com NaHCO_3 . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel [hexanos/EtOAc, 9:1] para dar (12 g, 80%) como um sólido branco: LC-MS (ES)m/z 256 (M+H)⁺.

c) 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofenocarboxilato de metilo



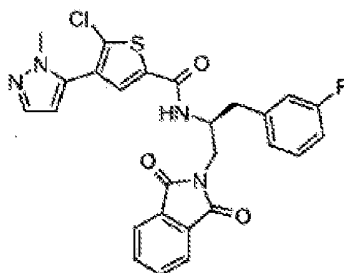
Num frasco selado de 300 mL foi adicionado 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (8,14 g, 39,1 mmol), carbonato de potássio (12,98 g, 94 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (8 g, 31,3 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,40 g, 0,78 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) e H_2O (6 mL). Após agitação durante 90 min a 75°C, a solução reaccional foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com H_2O . A camada orgânica foi seca Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo reaccional foi purificado em sílica gel [hexanos/EtOAc, 2:1] para dar o produto [5,7 g, 70%] como um sólido acastanhado: LC-MS (ES)m/z 258 (M+H)⁺.

d) Ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno- carboxílico



A um balão de fundo redondo de 250 mL foi adicionado o 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofeno-carboxilato de metilo (4,4 g, 17,14 mmol) e hidróxido de sódio (28,6 mL, 171 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (50 mL) e MeOH (50 mL). A solução reaccional foi agitada a RT durante 12h e depois tornada acídica (pH~2) com 2,5 M HCl e extraída com DCM. A camada orgânica foi separada, seca Na_2SO_4 , e concentrada para dar um sólido esbranquiçado (4,2 g, 94%) que foi utilizado directamente sem purificação adicional: LC-MS (ES) m/z 243 ($M+H$)⁺.

e) 5-cloro-N-{(1S)-2(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorofenil)metil]etil}-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A um balão de fundo redondo de 500 mL foi

adicionado o ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-tiofenocarboxílico (4,2 g, 17,31 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (6,37 g, 19,04 mmol) [preparado de acordo com o procedimento da Preparação 6], N,N-diisopropiletilamina (4,53 mL, 26,0 mmol), e PyBrop (12,05 g, 26,0 mmol) em diclorometano (DCM) (150 mL). Após agitação a RT durante 12h, a solução reaccional foi lavada com H₂O (2 x 100 mL) e a camada orgânica foi seca Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel e foi eluído com [EtOAc/hexanos, 1:1] para dar o produto [7,8 g, 86%] como um sólido branco: LC-MS (ES)m/z 524 (M+H)⁺.

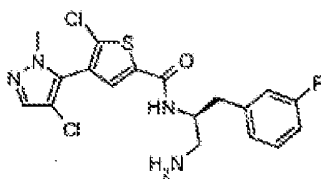
f) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-trifluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

A um balão de fundo redondo de 250 mL foi adicionado 5-cloro-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorofenil)metil]etil}-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (7,8 g, 14,91 mmol), e hidrazina (14,50 g, 298 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (75 mL) e metanol (75 mL). Após 24h a RT, o precipitado foi filtrado, o filtrado foi concentrado. O produto em bruto foi purificado numa coluna de sílica gel [CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:9:1] para dar o composto em epígrafe como um sólido branco.

A base livre do produto foi tratada com 4M HCl em dioxano (15 mL). Após 5 min, a solução foi concentrada e

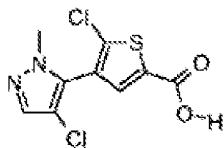
seca sob vácuo para dar o produto (6,8 g, 95%) como um sal de HCl: LC-MS (ES) m/z 467 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,97 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H).

Exemplo 96



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3-trifluorofenil)metil]-etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

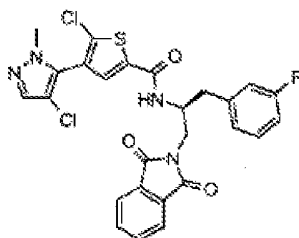
a) Ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A um balão de 500 mL adicionou-se 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (5 g, 19,48 mmol) [do Exemplo 95] e NCS (3,12 g, 23,37 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (100 mL). Após agitação durante 4h a 70°C, a solução reaccional amarela foi tratada com NaOH 6M (32 mL, 195 mmol) e agitada mais 2 horas. A solução reaccional foi diluída com H₂O (50 mL) e DCM (200 mL). A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi

tornada acídica com 6M HCl. A solução aquosa acídica foi extraída com DCM (3 x 200 mL), seca sobre Na₂SO₄, e concentrada para dar o produto em bruto [2,6 g, 48%] como um sólido acastanhado: LC-MS (ES) m/z 277 (M+H)⁺.

b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorofenil)metil]etil]-2-tiofenocarboxamida



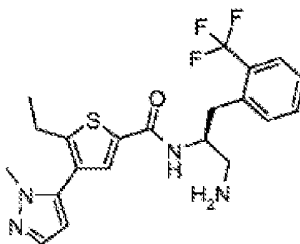
A um balão fundo redondo de 500 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxílico (6 g, 21,65 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (7,25 g, 21,65 mmol), [preparado de acordo com o procedimento de Preparação 6], N,N-diisopropiletilamina (5,67 mL, 32,5 mmol) e Pybrop (15,08 g, 32,5 mmol) em diclorometano (DCM) (150 mL). Após agitação a RT durante 12h, a solução reaccional foi lavada com H₂O (2 x 100 mL) e a camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi purificado numa coluna de sílica gel [EtOAc/hexanos 1:1] para dar o composto [9,0 g, 74%] como um sólido branco: LC-MS (ES) m/z 558 (M+H)⁺.

c) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

A um balão fundo redondo de 250 mL adicionou-se 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorofenil)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (9 g, 16,15 mmol) e hidrazina (15,69 mL, 323 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (75 mL) e metanol (75 mL). Após 24h a RT, o precipitado foi filtrado e o filtrado foi concentrado, e o produto em bruto foi purificado numa coluna de sílica gel [CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:9:1] para dar o composto em epigrafe como um sólido branco.

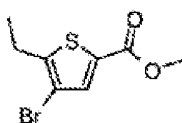
O produto base livre foi tratado com 4M HCl em dioxano (15 ml). Após 5 min, a solução do produto foi concentrada e seca sob vacuo para dar o produto (6,5 g, 91%) como um sal de HCl. LCMS(ES)m/z 428(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 7,75(s,1H), 7,60(s,1H), 7,32(m,1H), 7,14(m,2H), 6,98(m,1H), 4,54(m,1H), 3,78(s,3H), 3,24(m,2H), 3,02(m,2H).

Exemplo 98



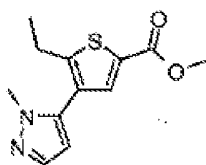
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-{[2-amino-1-{[2-(trifluoro metil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



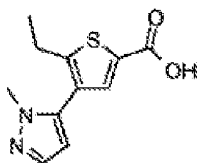
A uma solução de ácido 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,25 mmol) em metanol (21,27 mL) adicionou-se ácido sulfúrico (0,23 mL, 4,25 mmol). A solução resultante foi agitada a 50°C durante 48 h. Adicionou-se H₂O (50 mL) e a reação foi arrefecida até 0°C num banho de gelo. O pH foi ajustado até ~12 e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e utilizadas directamente sem purificação adicional proporcionando o 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,060 g, 4,25 mmol, 100% rendimento). LCMS (ES)m/z 248, 250 (M, M+2)⁺.

b) 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A uma solução de 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,204 mmol), carbonato de potássio, (823 mg, 6,02 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (326 mg, 1,565 mmol) [preparado de acordo com a Preparação 7] e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) foram combinados num tubo selado e agitados a 80°C durante 1h. Os conteúdos reaccionais foram depois repartidos entre H₂O-DCM e fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas, dando o 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (301 mg, 1,204 mmol), rendimento 100%) como um óleo castanho LCMS (ES)m/z 251 (M+H)⁺.

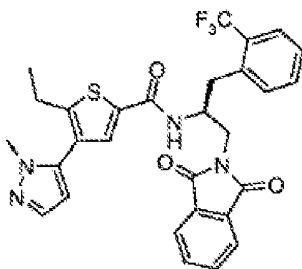
c) Ácido 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno- carboxílico



Uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,198 mmol), em hidróxido de sódio 6N (2,397 mL, 1,198 mmol), e tetra-hidrofurano (5,992 mL) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 1h. A solução resultante foi arrefecida e repartida ente H₂O-DCM. À fase aquosa foi ajustado o pH ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, e concentradas, dando o ácido 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno

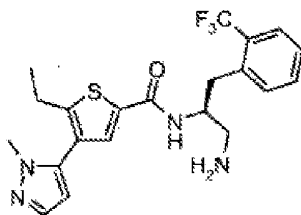
carboxílico (283 mg, 1,2 mmol, rendimento 100%) como um óleo amarelo LCMS(ES)m/z = 236(M+H)⁺.

d) *N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1{2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

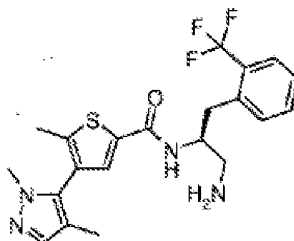


A uma solução de ácido 5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (283 mg, 1,2 mmol), 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (461 mg, 1,2 mmol), [preparado de acordo com o procedimento de Preparação 6], e diisopropiletilamina (1,043 mL, 5,99 mmol) em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfônio (615 mg, 1,317 mmol) numa porção. A solução foi agitada a 25°C durante 12h e depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 50% EtOAc em hexanos) dando *N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1{2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (486 mg, 0,86 mmol, rendimento 71,6%) como um óleo transparente LCMS(ES)m/z = 567(M+H)⁺.

e) *N*-{(1*S*)-2-amino-1{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

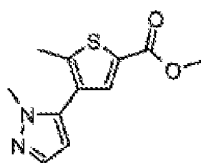


A uma solução de *N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1{2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxamida (486 mg, 0,86 mmol) em tetra-hidrofurano (2,144 mL) e metanol (2,14 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,269 mg, 8,58 mmol) gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, seca e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi depois convertida num sal de HCl por adição de 4M HCl em dioxano (500 µL) ao resíduo em MeOH (2 mL) dando a *N*-{(1*S*)-2-amino-1{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (250 mg, 0,491 mmol, rendimento 57,2%) como um sólido branco LCMS(ES)m/z = 437(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,84(d, J=8,84 Hz, 1H) 8,08(br. s., 3H). 7,93(s, 1H) 7,69(d, J=7,83 Hz, 1H) 7,51-7,61(m, 3H) 7,39-7,46(m, 1H) 6,34(d, J=2,02 Hz, 1H) 4,48(br. s., 1H) 3,77(s, 3H) 2,99-3,11(m, 4H) 2,74(d, J=7,49 Hz, 2H) 1,16 (t, J=7,45 Hz, 3H).

Exemplo 99

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil)metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

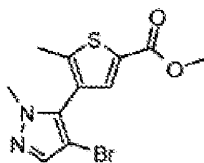
a) 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-5-metil-4-(2-tiofeno carboxilato de metilo (2 g, 8,51 mmol) [preparado na Preparação 10], carbonato de potássio (5,88g, 42,5 mmol) 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,124 g, 10,21 mmol) [preparado de acordo com a Preparação 7] e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,217 g, 0,425 mmol) em 1,4-dioxano (35,4 mL) e H₂O (7,09 mL) foi agitada a 80°C num tubo selado durante 1h. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 25% EtOAc em hexanos)

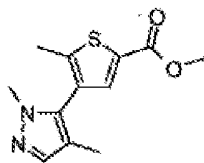
dando 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo. A reacção realizou-se em diversos lotes (1 g, 3x2g) que foram combinados para processamento e purificação dando o composto em epigrafe (5,5 g, rendimento combinado 78%) como um óleo amarelo viscoso LCMS(ES)m/e 236(M+H)⁺.

b) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxilato de metilo



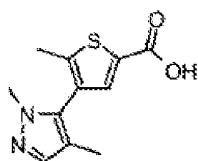
Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (580 mg, 2,45 mmol) e n-bromosuccinimida (437 mg, 2,45 mmol) em tetra-hidrofurano (12,300 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. A solução foi depois repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 20% EtOAc em hexanos) dando o-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (600 mg, 1,90 mmol, rendimento 78%) como um óleo amarelo LCMS(ES)m/e 314, 316 (M, M+H)⁺.

c) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (420 mg, 1,33 mmol) carbonato de potássio (921 mg, 6,66 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (98 mg, 0,13 mmol) e trimetilboroxina (0,371 mL, 2,67 mmol) em N,N -dimetilformamida (6,663 mL) foi agitada a 110°C num tubo selado durante 2h. Esta reacção foi realizada em dois lotes (100 mg e 420 mg) que foram combinados e repartidos entre H_2O -DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10% EtOAc em hexanos) dando o 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxilato de metilo (240 mg e 58%) como um óleo amarelo: LCMS(ES)m/e 251(M+H)⁺.

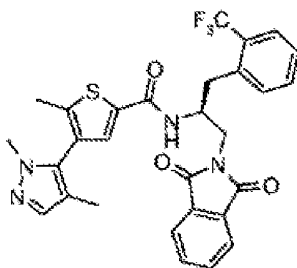
d) Ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico



Uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (240 mg, 0,96 mmol), em hidróxido de sódio 6N (3,20 mL, 19,18 mmol), e tetra-

hidrofurano (4,79 mL) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 1h. A solução resultante foi arrefecida e depois repartida entre H₂O-DCM. Ajustou-se o pH da fase aquosa para -4 e depois foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas para dar o ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (217 mg, 0,92 mmol, rendimento 96%) como um óleo amarelo LCMS (ES)m/e 236 (M+H)⁺.

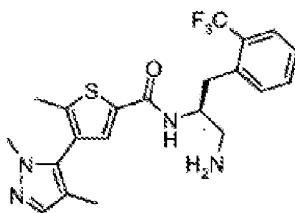
e) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1{2-(trifluorometil)fenil}metil}etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (217 mg, 0,918 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil)propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (353 mg, 0,92 mmol), [preparado de acordo com o procedimento de Preparação 6], e diisopropiletilamina (0,800 mL, 4,59 mmol) em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fónio (472 mg, 1,01 mmol) numa porção. A solução foi agitada a 25°C durante 12h e depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as

fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) dando 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1{2-(trifluorometil)fenil}metil}etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (373 mg, 0,66 mmol, rendimento 71,7%) como uma espuma amarela LCMS (ES)m/e 567 (M+H)⁺.

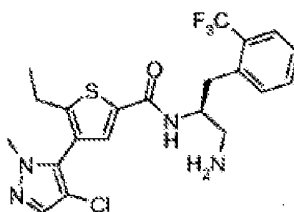
f) N-{(1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}metil}etil-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{2-(trifluorometil)fenil}metil}etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (373 mg, 0,66 mmol) em tetra-hidrofurano (1,65 mL) e metanol (1,65 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,21 mL, 6,58 mmol) gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH_4OH)). A base livre foi depois convertida num sal de HCl por adição de 4M HCl em dioxano (1 mL) para o resíduo em MeOH (2 mL) dando um sal de HCl de N-{(1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1A-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (253 mg, 0,497 mmol, rendimento 75%) como um

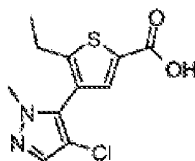
sólido amarelo LCMS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,80 (d, J=8,59 Hz, 1H) 8,09 (br. s., 3H) 7,82 (s, 1H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,58 (t, J=8,08 Hz, 1H) 7,43 (t, J=7,33 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,47 (br. s., 1H) 3,64 (s, 3H) 2,99-3,07 (m, 4H) 2,27 (s, 3H), 1,89 (s, 3H)

Exemplo 100



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

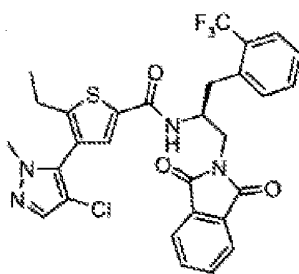
a) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico



Uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,2 mmol) [Preparado no Exemplo 98] e N-clorossuccinamida (160 mg, 1,2 mmol) em tetra-hidrofurano (6 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. Adicionou-se 6N hidróxido de sódio (1 mL, 5,99 mmol) numa porção e a solução foi agitada

por mais 1h. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e pH da fase aquosa ajustado para ~4 e lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 20% EtOAc em hexanos) dando o ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (325 mg, 1,20 mmol, rendimento 100%) como um óleo amarelo LCMS (ES)m/z = 271,273 (M,M+2)⁺.

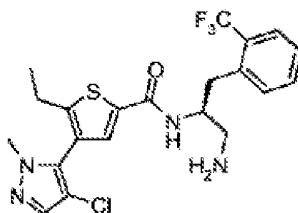
b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,74 mmol) N,N-diisopropiletilamina (0,64 mL, 3,69 mmol) e 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (284 mg, 0,74 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] em DCM a 25°C foi adicionada hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfónio (414 mg, 0,886 mmol) numa porção. A solução foi agitada a 25°C durante 1h e foi repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas

combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 50% EtOAc em hexanos) dando 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(tri-fluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (316 mg, 0,526 mmol, rendimento 71%) como uma espuma branca LCMS (ES)m/z 601, 603(M,M+H)⁺.

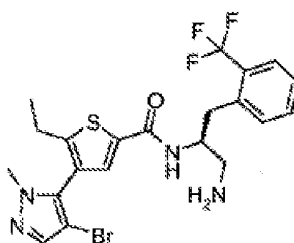
c) N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluormetil)fenil]metil}-5-etil-2-tiofenocarboxamida (316 mg, 0,53 mmol) em tetra-hidrofurano (1,314 mL) e metanol (1,3 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,16 mL, 5,26 mmol) gota a gota. Após 12h, a solução foi concentrada, purificada por cromatografia em coluna (sílica, 55 MeOH em DCM(1%NH₄OH) e convertida para o sal de HCl adicionando excesso de 2M HCl em Et₂O (2 mL) ao resíduo em MeOH (5 mL) que deu o sal de HCl de N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (163 mg,

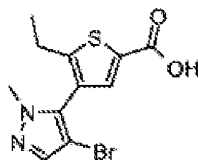
0,30 mmol, rendimento 57%) como um sólido branco:
LCMS (ES) m/z 471, 473 (M, M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,82 (br. s., 3H) 8,04 (bs, 3H) 7,85 (s, 1H) 7,65-7,72 (m, 2H) 7,52-7,59 (m, 2H) 7,39-7,46 (m, 1H) 4,41-4,47 (m, 1H) 3,71 (s, 1H) 2,98-3,07 (m, 4H), 2,67 (q, J=7,58 Hz, 2H) 1,16 (t, J=7,58 Hz, 3H).

Exemplo 101



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

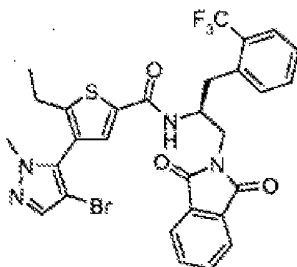
- a) Ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico



Uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,2 mmol) [Preparado no Exemplo 98] e N-bromossuccinamida (213 mg, 1,2 mmol) em Tetra-hidrofurano (5,99 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. Adicionou-se hidróxido de sódio a

aquoso (4,0 mL, 23,97 mmol) numa porção e a solução foi agitada por mais 1h. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa ajustado para ~4 e lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 20% EtOAc em hexanos) dando o ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (378 mg, 1,2 mmol, rendimento 100%) como um óleo amarelo LCMS(ES)m/z 314, 316(M,M+2)⁺.

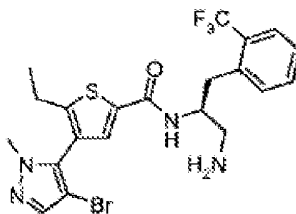
b) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2h-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluormetil]fenil]metil}-5-etil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,57 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil) - 1H-isoindole-1,3(2H)-diona [preparada de acordo com a preparação 6] e N,N-diisopropilamina (0,50 mL, 2,87 mmol) em Diclorometano (4,23 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfónio (295 mg, 0,632 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante

1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 20% EtOAc em hexanos) dando 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{{2-(trifluormetil]fenil]metil}-5-etil-2-tiofenocarboxamida (240 mg, 0,37 mmol, rendimento 64,8%) como uma espuma branca LCMS (ES)m/e 645, 647(M,M+2)⁺.

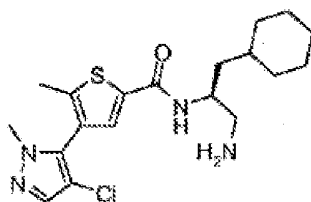
c) N-((1S)-2-amino-1-{{2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofeno-carboxamida



A uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{{2-(trifluormetil]fenil]metil}-5-etil-2-tiofenocarboxamida (240 mg, 0,37 mmol) em tetra-hidrofurano (1,31 mL) e metanol (1,31 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,12 mL, 3,72 mmol) gota a gota. Após 12 h, a solução foi concentrada, purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM(1% NH₄OH) e convertida em sal de HCl por adição de excesso de 4M HCl em dioxano (2 mL) ao resíduo em MeOH (5 mL) dando o sal de HCl N-((1S)-2-amino-

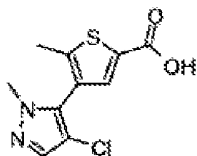
1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (240 mg, 0,37 mmol, rendimento 64,8%) como um sólido branco LCMS(ES)m/e 517, 517(M,M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,77(dd, J=15,66 Hz, 1H) 8,02(br. s., 3H) 7,80 (s, 1H) 7,66-7,72(m, 2H) 7,54-7,61(m, 2H) 7,41-7,48(m, 1H) 4,42-4,47(m, 1H) 3,71(s, 3H) 2,98-3,06(m, 4H) 2,66(dd, J=7,45 3,16 Hz, 2H) 1,15(t, J=7,45 Hz, 3H).

Exemplo de Referência 102



Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

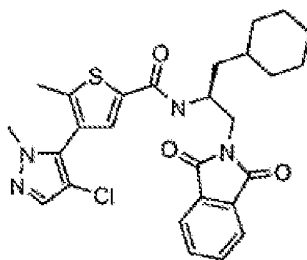
a) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico



Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,75 g, 11,64 mmol) [Preparado no Exemplo 99] e N-clorossuccinamida (1,55 g, 11,64 mmol) em tetra-hidrofurano (58 mL) foi agitada num

tubo selado durante 1h a 70°C. Adicionou-se hidróxido de sódio (9,70 mL, 58 mmol) numa porção e a solução foi agitada por mais 1h. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa ajustado para ~4 e lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 20% EtOAc em hexanos) dando o ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (2,3 mg, 8,96 mmol, rendimento 77%) como um óleo amarelo LCMS(ES)m/z 257, 259(M,M+2)⁺.

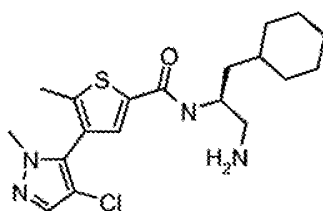
b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (159 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropilamina (0,54 mL, 3,10 mmol) e 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo 3-ciclo-hexil-N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-L-alanina (5 g, 18,4 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluormetil)-L-

fenilalanina em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (347 mg, 0,74 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 45% EtOAc em hexanos) dando 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (231 mg, 0,44 mmol, rendimento 71%) como um óleo transparente: LCMS(ES)m/z 525, 527 (M, M+2)⁺.

c) N-{(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

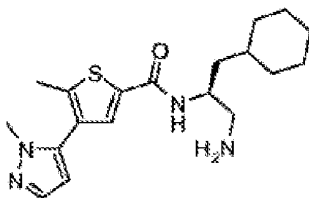


A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (231 mg, 0,44 mmol) em tetra-hidrofurano (2,20 mL) e metanol (2,20 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,14 mL, 4,40 mmol)gota a gota. Após 12 h, a solução foi concentrada e seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH₄OH). A base livre foi

transferida para sal de HCl por adição de 4M HCl em excesso em dioxano que deu o sal de HCl de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (124 mg, 0,27 mmol, rendimento 60%) como um sólido amarelo: LCMS(ES)m/z 394, 396(M,M+2)⁺.

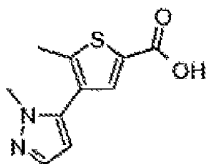
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,51(br. s., 3H) 7,97 (br, s, 1H) 7,86 (s, 1H) 7,70 (s, 1H) 4,24-4,26(m, 1H) 3,71 (s, 3H), 2,90-2,99(m, 2H) 2,36(s, 3H) 1,75-1,79 (m, 1H) 1,61-1,64 (m, 4H) 1,48-1,51 (m, 1H), 1,31-1,36 (m, 1H), 1,10-1,14 (m, 2H), 1,10-1,14 (m, 2H), 0,91-0,94 (m, 2H).

Exemplo de Referência 103



Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

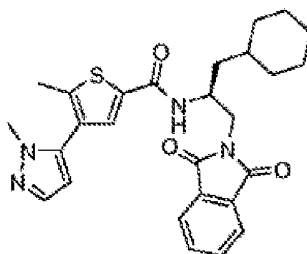
a) Ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (250 mg, 1,06 mmol)

[Preparado no Exemplo 99] em hidróxido de sódio 6N (1,76 mL 10,6 mmol) e tetra-hidrofurano (5,290 mL) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 1h. A solução resultante foi arrefecida e repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi ajustada para pH ~4 e depois lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas dando o ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (151 mg, 0,68 mmol, rendimento 64%) como um sólido branco: LCMS (ES)m/z 223 (M+H)⁺.

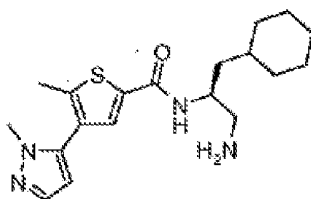
b) N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (138 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropilamina (0,541 mL, 3,10 mmol) e 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo 3-ciclo-hexil-N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-L-alanina (5 g, 18,4 mmol) em vez de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-L-fenilalanina em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfónio (347 mg, 0,74 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi

depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 50% EtOAc em hexanos) para dar *N*-{(1*S*)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol, rendimento 94%) como uma espuma branca: LCMS(ES)m/e 491, 493(M,M+H)⁺.

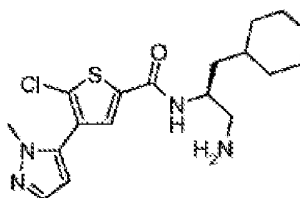
b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de *N*-{(1*S*)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol) em tetra-hidrofurano (2,905 mL) e metanol (2,91 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,18 mL, 5,81 mmol)gota a gota. Após 12 h, a solução foi concentrada e seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi depois transferida para o sal de HCl por adição de excesso 4M HCl em dioxano (1 mL) ao resíduo em MeOH (2 mL) para dar o sal de HCl que deu o sal de HCl de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol, rendimento 94%)

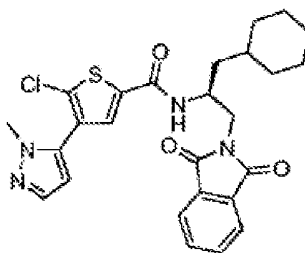
como um sólido amarelo: LCMS (ES) m/z = 360 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,55 (d, J=8,59 Hz, 1H) 8,01 (br. s., 3H) 7,94 (s, 1H), 7,52 (d, J=2,02 Hz, 1H) 6,35 (d, J=1,77 Hz, 1H) 4,24-4,27 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 2,91-2,94 (m, 1H) 2,39 (s, 1H) 1,72-1,77 (m, 1H) 1,60-1,64 (m, 4H) 1,49-1,52 (m, 1H) 1,21-1,52 (m, 2H) 1,15-1,25 (m, 2H) 0,89-0,94 (m, 2H).

Exemplo de Referência 104



Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

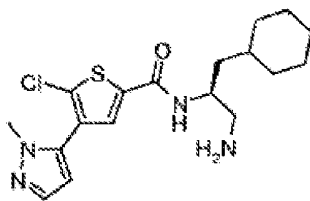
a) 5-cloro-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (150 mg, 0,62 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 95], N,N-diisopropilamina (0,54 mL, 3,10 mmol) e 2-[(2S)-2-amino-3-

ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo 3-ciclo-hexil-N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-L-alanina (5 g, 18,4 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-L-fenilalanina em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (347 mg, 0,74 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 45% EtOAc em hexanos) para dar 5-cloro-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (168 mg, 0,33 mmol, rendimento 53%) como uma óleo transparente: LCMS(ES)m/e 511, 513 (M, M+2)⁺.

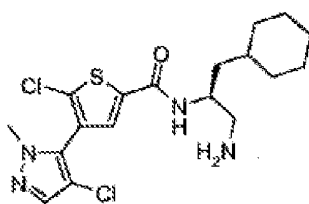
b) N-{(1S)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 5-cloro-N-{(1S)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (168 mg, 0,33 mmol) em tetra-hidrofurano (1,644 mL) e metanol (1,644 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,10 mL, 3,29 mmol) gota a

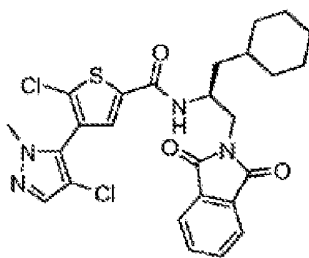
gota. Após 12 h, a solução foi concentrada e seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM (1% NH_4OH)). A base livre foi depois transferida para o sal de HCl por adição de excesso 4M HCl em dioxano (1 mL) ao resíduo em MeOH (2 mL) para dar o sal de HCl por adição de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (79 mg, 0,17 mmol, rendimento 53%) como um sólido amarelo LCMS(ES) m/z 380, 382 ($M, M+2$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,82(d, $J=8,59$ Hz, 1H) 8,10(s, 1H), 7,99(br. s., 3H) 7,55(d, $J=1,77$ Hz, 1H) 6,48 (d, $J=2,02$ Hz, 1H) 6,35 4,22-4,28 (m, 1H) 3,81(s, 1H), 2,90-2,95(m, 2H) 1,74-1,78(m, 2H) 1,62-1,65(m, 4H) 1,48-1,51(m, 1H) 1,37-1,39(m, 2H) 1,09-1,13(m, 2H) 0,92-0,96(m, 2H)

Exemplo de Referência 106



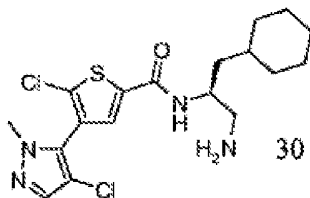
Preparação de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol]-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida

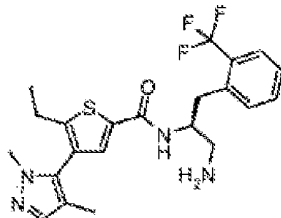


A uma solução de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (216 mg, 0,78 mmol) [Preparada de acordo com o Exemplo 96], *N,N*-diisopropilamina (0,68 mL, 3,90 mmol) 2-[(2*S*)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (252 mg, 0,78 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo 3-ciclo-hexil-*N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-*L*-alanina (5 g, 18,4 mmol) em vez de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-*L*-fenilalanina em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromotris-pirrolidino-fosfônio (401 mg, 0,86 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 40% EtOAc em hexanos) para dar 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol]-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,55 mmol, rendimento 71%) como um óleo transparente: LCMS(ES)*m/e* 545, 547 (*M*, *M*+2)⁺.

a) *N*-[(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

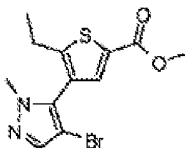


A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol]-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-ciclo-hexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,55 mmol) em tetra-hidrofurano (2,78 mL) e metanol (2,78 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,17 mL, 5,55 mmol) gota a gota. Após 12 h, a solução foi concentrada e seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM (1% NH₄OH). A base livre foi depois convertida no sal de HCl por adição de excesso 4*M* HCl em dioxano (1 mL) no resíduo em MeOH (2 mL) para dar o sal de HCl de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-(ciclo-hexilmetil)etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (190 mg, 0,389 mmol, rendimento 70,0%) como um sólido amarelo: LCMS (ES) *m/e* 415, 417 (*M*, *M*+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,84 (br. s., 3H) 8,06 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,25 (dd, *J*=8,84, 4,29 Hz, 1H) 3,77 (s, 3H), 2,87-2,93 (m, 2H) 1,71-1,79 (m, 1H) 1,64 (d, *J*=9,85 Hz, 3H) 1,54 (br, s, 1H) 1,48 (br, s, 1H) 1,37 (dd, *J*=13,26, 4,93 Hz, 1H) 1,14 (br., s, 1H), 1,17 (d, *J*=7,33 Hz, 2H) 0,93 (d, *J*=10,86 Hz, 1H) 0,82-0,89 (m, 1H).

Exemplo 110

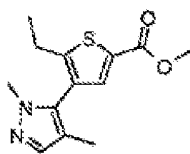
Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-[[2-trifluorometil] fenil]-metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



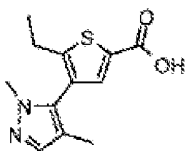
A uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (980 mg, 3,92 mmol) [preparada no Exemplo 98] e N-bromosuccinimida (697 mg, 3,92 mmol) em tetra-hidrofurano (19,6 mL) foi agitada num tubo selado durante 1 h a 70°C. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 45% EtOAc em hexanos) dando o 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,1 g, 3,34 mmol, rendimento 85%) como um óleo amarelo: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, M+2)⁺.

b) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofeno-carboxilato de metilo



Uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 0,911 mmol), carbonato de potássio (630 mg, 4,56 mmol), PdCl₂(dppf) (66,7 mg, 0,091 mmol), e trimetilboroxina (0,25 mL, 1,82 mmol), em N,N-dimetilformamida (9,1 mL) foi agitada a 110°C num tubo selado. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc em hexanos) dando o 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (143 g, 0,51 mmol, rendimento 56%) como um óleo amarelo: LCMS (ES)m/e 265 (M+H)⁺.

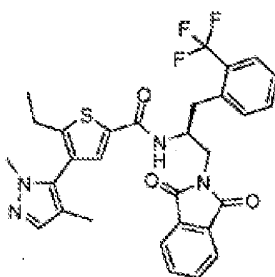
c) Ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofeno-carboxílico



Uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (143 mg, 0,54 mmol), em hidróxido de sódio 6N (0,90 mL, 5,41 mmol) e tetra-

hidrofurano (5,4 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h. A mistura reaccional foi arrefecida e depois repartida entre H₂O-DCM. O pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e depois foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para dar o ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (136 g, 0,54 mmol), rendimento 100%) como um óleo amarelo: LCMS(ES)m/e 251(M+H)⁺.

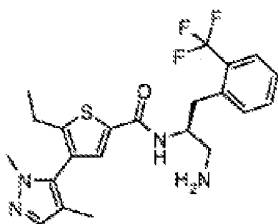
d) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[trifluormetil]fenil}metil)etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (130 mg, 0,52 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-trifluormetil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 6] e diisopropilamina (0,45 mL, 2,60 mmol) em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfónio (267 mg, 0,57 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram

secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([trifluormetil]fenil]metil}etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (276 mg, 0,43 mmol, rendimento 82%) como um óleo amarelo: LCMS(ES)m/e 581(M+H)⁺.

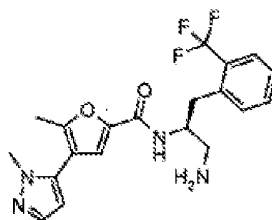
e)N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([trifluormetil]fenil]metil}etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (278 mg, 0,48 mmol) em tetra-hidrofurano (2,4 mL) e metanol(2,4 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,15 mL, 4,79 mmol) gota a gota. Após 12 h, a solução foi concentrada, colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM (1% NH_4OH)). A base livre foi depois convertida no sal de HCl por adição de excesso 2M HCl em Et_2O (1 mL) ao resíduo em MeOH (2 mL) para dar o sal de HCl de N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (196 mg, 0,36 mmol,

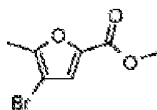
rendimento 76%) como um sólido amarelo. LCMS (ES)m/e 451 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,86-8,93 (m, 1H) 8,15 (br. s., 3H) 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J=7,58 Hz, 1H) 7,55 (br. s., 3H) 7,52 (t, J=7,45 Hz, 1H) 7,42 (t, J=7,45 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,22-4,27 (m, 1H) 3,62 (s, 3H), 2,97-3,09 (m, 4H) 2,60 (q, J=7,49 Hz, 2H) 1,88 (s, 3H), 1,13 (t, J=7,58 Hz, 3H).

Exemplo 116



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)
fenil]metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-
furanocarboxamida

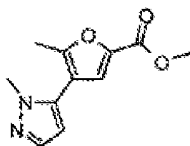
a) 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



A uma solução de 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,5 g, 10,70 mmol) e tricloreto de alumínio (2,14 g, 16,06 mmol) em clorofórmio (21 mL) a 0°C adicionou-se (0,77 mL, 14,99 mmol). A solução resultante foi agitada a 0°C e aquecida a RT durante 12h. Esta reacção decorreu a RT durante 12h, em grupos (1,5 g e 1 g) e os grupos foram

combinados, adicionados ao gelo e repartidos entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (0,5-10% EtOAc em hexanos) para dar o composto em epigrafe (2,1 g, rendimento 54%) como um sólido branco. LCMS(ES)m/e 219, 221(M,M+2)⁺.

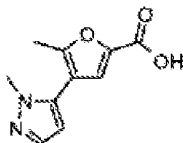
b) 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (2,1 g, 9,59 mmol), carbonato de potássio (6,63 g, 47,9 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,19 g, 10,55 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 7] e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,24 g, 0,48 mmol) em 1,4-dioxano (40 mL) e água (8 mL) foi agitada a 80°C num tubo selado durante 1h. Foram adicionados 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,19 g, 10,55 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,245 g, 0,48 mmol) e a reacção foi agitada durante mais 1h e foi repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-40% EtOAc em hexanos) para dar o 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato

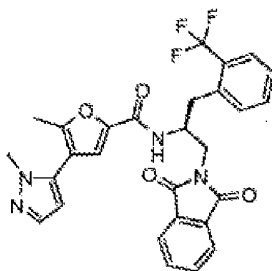
de metilo (1,7 g, 7,72 mmol, rendimento 81%) como um óleo amarelo. LCMS (ES)m/e 221 (M+H)⁺.

c) Ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2- furanocarboxílico



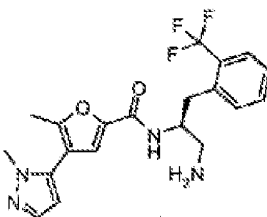
Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (200 mg, 0,91 mmol) em hidróxido de sódio 6N (2,3 mL, 13,62 mmol) e tetra-hidrofurano (4,5 mL) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 1h. A solução resultante foi arrefecida e depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi ajustada para pH ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-40% EtOAc em hexanos) para dar o ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2 furanocarboxílico (130 mg, 0,57 mmol, rendimento 63%) como um óleo amarelo. LCMS (ES)m/e 207 (M+H)⁺.

d) N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (130 mg, 0,63 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluormetil)fenil](propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (252 mg, 0,78 mmol) [preparada na Preparação 6] e diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,15 mmol) em DCM 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfônio (324 mg, 0,69 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 12h a 25°C e foi depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) dando N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil] metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (190 mg, 0,23 mmol, rendimento 37%) como um óleo transparente. LCMS (ES)m/e 537(M+H)⁺.

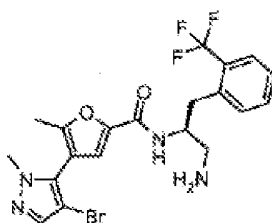
e) N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A uma solução de N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (190 mg, 0,35 mmol) em tetra-hidrofurano (1,5 mL) e metanol (1,5 mL) a) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,11 mL, 3,54 mmol) gota a gota. Após 12 h, a solução foi

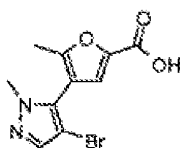
concentrada e seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi depois convertida no sal de HCl por adição de excesso 4M HCl em dioxano (1 mL) no resíduo em MeOH (2 mL) para dar o sal de HCl de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (71 mg, 0,15 mmol, rendimento 42%) como um sólido amarelo. LCMS(ES)*m/z* 407(*M*+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,60(d, *J*=9,60 Hz, 1H) 8,04(br. s., 3H) 7,70(d, *J*=7,83 Hz, 1H) 7,53-7,59(m, 2H) 7,49 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 7,38-7,45(m, 2H) 6,33(br. s., 1H) 4,52(br. s., 1H) 3,80 (s, 3H) 2,98-3,09 (m, 4H) 2,38(s, 3H).

Exemplo 117



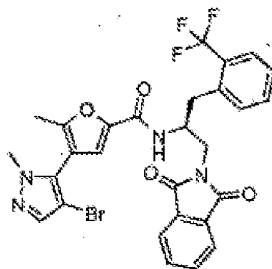
Preparação de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

a) Ácido 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico



Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (600 mg, 2,72 mmol) [preparada no Exemplo 116] e n-bromosuccinamida (485 mg, 2,72 mmol) em tetra-hidrofurano (13,6 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. A mistura reaccional foi dividida e metade da solução foi tratada com 6N NaOH (4,54 mL, 27,2 mmol) que agitou a 70°C num tubo selado durante 4h. A solução foi repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e usadas directamente dando o ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (369 mg, 1,29 mmol, rendimento 48%) como um óleo cor de laranja. LCMS (ES) m/e 285, 287 (M, M+2)⁺.

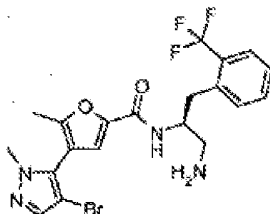
b) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,70 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-

1,3(2H)-diona (270 mg, 0,70 mmol)[preparada de acordo com a Preparação 6] e diisopropilamina (0,61 mL, 3,51 mmol) em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfônio (361 mg, 0,77 mmol) numa porção. A solução agitada a 25°C durante 1 h e foi depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) dando a 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil) fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida(232 mg, 0,32 mmol, rendimento 46%) como um óleo transparente: LCMS(ES)m/e 615, 617(M+H)⁺.

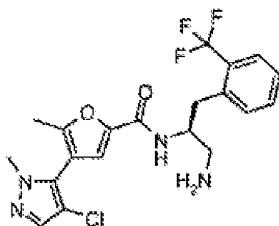
c)N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil} etil)-4-(4-bromo-1metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida(232 mg, 0,38 mmol) em tetra-hidrofurano (2 mL) e metanol (2 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,12 mL, 3,77 mmol)gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM(1% NH₄OH)). A base

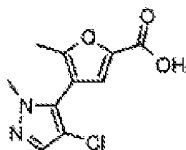
livre foi convertida em sal de HCl por adição de 4M HCl em dioxano (1 mL) ao resíduo em MeOH (2 mL) dando o sal de HCl de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}etil)-4-(4-bromo-1metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol, rendimento 94%) como um sólido amarelo: LCMS(ES)m/z 485, 487(M,M+2)⁺. δ ppm 8,60(d, J=9,60 Hz, 1H) 7,99(br. s., 3H) 7,68 (s, 2H), 7,71(d, J=8,08 Hz, 1H) 7,59(d, J=7,33 Hz, 1H) 7,44-7,56(m, 1H) 7,25-7,33(m, 1H) 4,50-4,57(m, 1H) 3,74(s, 3H) 2,99-3,07(m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Exemplo 118



Preparação de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{{2-(trifluorometil)fenil}metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

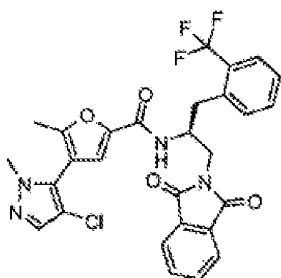
a) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico



Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,36 mmol) e *N*-

clorossucinimida (182 mg, 1,36 mmol) em tetra-hidrofurano (6,7 mL) foi agitada num tubo selado durante 1 h a 70°C. Adicionou-se hidróxido de sódio 6N (3,4 mL, 20,4mmol) foi adicionada numa porção e a solução foi agitada durante mais 12 h. a mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e utilizadas directamente sem purificação adicional dando o ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furan-carboxílico(275 mg, 1,14 mmol, rendimento 84%) como um óleo cor de laranja: LCMS (ES)m/e 241, 243 (M,M+2)⁺.

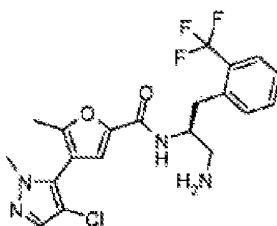
b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico(200 mg, 0,83 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (320 mg, 0,83 mmol)[preparada de acordo com a Preparação 6] e diisopropilaetilamina (0,72 mg, 4,16 mmol)em DCM a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de

bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (361 mg, 0,77 mmol) numa porção. A solução agitada a 25°C durante 12 h e foi depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) dando 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (246 mg, 0,40 mmol, rendimento 49%) como um óleo transparente: LCMS(ES)m/e 571, 573 (M, M+2)⁺.

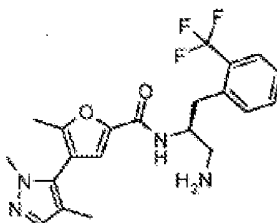
c) *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furano-carboxamida (246 mg, 0,43 mmol) a 25°C foi adicionada hidrazina (135 µL, 4,31 mmol)gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM(1% NH₄OH)). A base livre foi convertida em sal de HCl por adição de 4M HCl em dioxano (1 mL) para o resíduo em MeOH (2 mL) dando o sal de HCl de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-

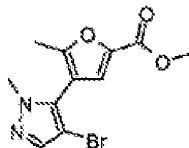
pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (246 mg, 0,40 mmol, rendimento 49%) como um óleo transparente: LCMS (ES)m/e 441, 443 (M, M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,63 (d, J=9,09 Hz, 1H) 8,04 (br. s., 3H) 7,65-7,72 (m, 2H), 7,59 (d, J=7,33 Hz, 1H) 7,57 (br. s., 3H) 7,39-7,47 (m, 1H), 7,29-7,37 (m, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 3,73 (s, 3H) 2,98-3,09 (m, 4H) 2,33 (s, 3H).

Exemplo 119



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

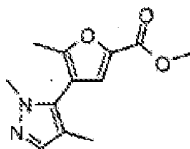
a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (600 mg, 2,72 mmol) [preparada no Exemplo 116] e N-bromosuccinimida (485 mg, 2,72 mmol) em tetra-hidrofurano (13 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. A mistura reaccional foi

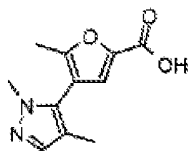
dividida e metade da solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (5-15% EtOAc em hexanos) dando o 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (130 mg, 0,41 mmol, rendimento 15%) como um óleo laranja: LCMS(ES)m/e 299, 301 (M, M+2)⁺.

b) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



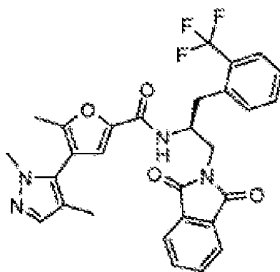
Uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (130 mg, 0,43 mmol) carbonato de potássio(300 mg, 2,17 mmol), PdCl₂(dppf) (15,9 mg, 0,02 mmol) e trimetilboroxina (0,12 mL, 0,87 mmol) em N,N-Dimetilformamida (3,5 mL) foi agitada a 110°C num tubo selado durante 2 h. A mistura reaccional foi dividida e metade da solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc em hexanos) para dar 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (60 mg, 0,26 mmol, rendimento 59%) como um óleo cor de laranja: LCMS(ES)m/z = 235 (M+H)⁺.

c) Ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico



Uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (60 mg, 0,26 mmol) (300 mg, 2,17 mmol) adicionou-se hidróxido de sódio (0,8 mL, 5,1 mmol) e tetra-hidrofurano (2,5 mL) foi agitada a 70°C durante 1 h num tubo selado. A solução resultante foi arrefecida e depois repartida entre H₂O-DCM. O pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e depois foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas dando o ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (53 mg, 0,24 mmol, rendimento 94%) como uma espuma branca: LCMS (ES)m/ 221 (M+H)⁺.

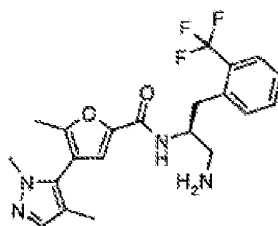
d) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (53 mg, 0,24 mmol), 2-

{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (93 mg, 0,24 mmol)) [preparada de acordo com a Preparação 6] e N,N-diisopropilamina (0,21 mL, 1,20 mmol) em diclorometano (2,4 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (347 mg, 0,74 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois colocada seca sobre sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (113 mg, 0,21 mmol, rendimento 85%) como uma espuma branca: LCMS (ES)m/ 551 (M+H)⁺.

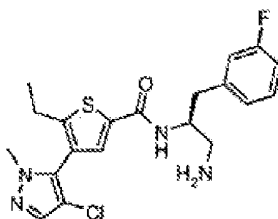
e) N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida



A uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (113 mg, 0,21 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) e metanol a 25°C foi adicionado hidrazina (64 µL, 2,05 mmol) gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna

(5%MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi convertida no sal de HCl por de adição de excesso de 4 HCl em dioxano (1 mL) ao resíduo em MeOH (2 mL) que deu o sal de HCl de N-{(1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (32 mg, 0,06 mmol, rendimento 32%) como um sólido amarelo: LCMS(ES)m/e 421(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,60(d, J=9,09 Hz, 1H) 8,05(br. s., 3H), 7,70(d, J=7,58 Hz, 1H), 7,54-7,51(m, 2H), 7,40-7,47(m, 1H), 7,35 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,98-3,07(m, 4H), 2,26(s, 3H), 2,98-3,07(m, 4H), 2,26 (s, 3H), 1,90 (s, 3H).

Exemplo 120

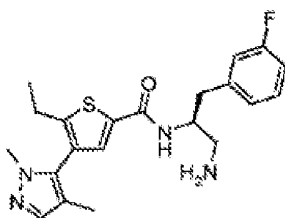


Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-{[3-fluorofenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 100 excepto substituindo 2-{(2S)-2-amino-3-[3-fluorofenil]propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (155 mg, 0,46 mmol) de acordo com o procedimento de Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona LCMS(ES)m/e 421, 423(M, M+2)⁺. ¹H

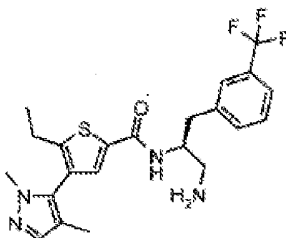
NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,76 (br. s., 3H), 8,06 (br. s., 3H), 7,85 (s, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,28-7,36 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2H), 7,03 (dd, J=17,05 2,15 Hz, 1H), 4,36 (br. s., 1H), 3,69 (s, 3H) 2,93-3,02 (m, 4H), 2,67 (q, J=7,33 Hz, 2H), 1,16 (t, J=7,45 Hz, 3H).

Exemplo 121

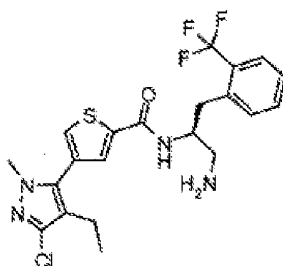


N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o Exemplo 110, excepto substituindo 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (241 mg, 0,72 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(2-trifluormetil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS(ES)m/e 421 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,76 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 3H), 7,79 (s, 1H) 7,36 (m, 1H) 7,12 (d, J=6,82 Hz, 2H), 7,03 (td, J=8,65 1,64 Hz, 1H), 4,41-4,43 (m, 1H obscuro) 3,60 (br. s., 3H), 2,99-3,02 (m, 4H) 2,60 (q, J=7,33 Hz, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,13 (q, J=7,45 Hz, 3H).

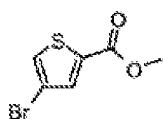
Exemplo 122Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o Exemplo 110, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3[trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (277 mg, 0,72 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(2-trifluormetil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS (ES)m/e 451 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,70 (br. s., 1H), 8,06 (br. s., 3H), 7,68-7,55 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50-7,56 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 4,36 (d, J=8,84 Hz, 1H), 3,58 (br. s., 3H), 2,98-3,02 (m, 4H), 2,55-2,61 (m, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,12 (d, J=7,58 Hz, 3H).

Exemplo de Referência 122

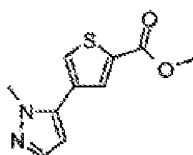
Preparação de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo



A uma solução de ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (25 g, 121 mmol) em metanol (241 mL) foi adicionado ácido sulfúrico (32 mL, 604 mmol). A solução resultante foi agitada a 50°C durante 4d. A solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e utilizadas directamente sem qualquer purificação adicional para dar 4-bromo carboxilato de metilo (26 g, 118 mmol, rendimento 97%): LCMS(ES)m/e 222 (M+H)⁺.

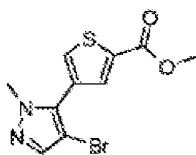
b) 4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,31 mmol), carbonato de potássio (7,81 g, 56,5 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxabo-

rolan-2-il)-1H-pirazole (2,59 g, 12,44 mmol) [preparado de acordo com a Preparação 7] e bis (tri-*t*-butilfosfina)-paládio(0) (0,289 g, 0,56 mmol) em 1,4-dioxano (47 mL) e água (9 mL) foi agitada a 80°C num tubo selado durante 1 h. Foram adicionados 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,59 g, 12,44 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 7] e bis (tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,289 g, 0,56 mmol) e a reacção foi agitada durante mais 1 h. A mistura foi repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-40% EtOAc em hexanos) dando o 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,25 mmol, rendimento 99%) como um sólido amarelo: LCMS (ES)m/e 223 (M+H)⁺.

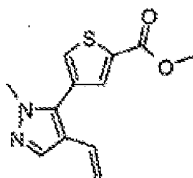
c) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,25 mmol) e *n*-bromosuccinimida (2,002 g, 11,25 mmol) em tetra-hidrofurano (56,2 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. A mistura reaccional foi repartida entre H₂O-DCM. A fase

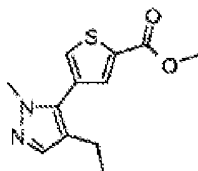
aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-40% EtOAc em hexanos) dando o 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,7 g, 8,97 mmol, rendimento 80%) como um sólido amarelo: LCMS(ES)m/e 301, 303(M,M+2)⁺.

d) 4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



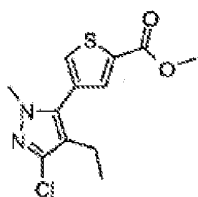
Uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 0,91 mmol), carbonato de potássio (630 mg, 4,56 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina) paládio(0) (23 mg, 0,05 mmol) e complexo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina (110 mg, 0,46 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) e água (1 mL) foi agitada a 80°C num tubo selado durante 2 h. Os conteúdos reaccionais foram repartidos entre H_2O -DCM fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc em hexanos) dando o 4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,66 mmol, rendimento 73%) como um óleo transparente: LCMS(ES)m/e 277(M+H)⁺.

e) 4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



A uma solução de 4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,68 mmol) em metanol (2,5 mL) foi adicionado Pd-C (7,20 mg, 0,07 mmol). A mistura reaccional foi hidrogenada a 1 atm (balão) durante 1h. Depois a solução foi purgada com N₂, filtrada através de Celite e concentrada para dar 5-etil-4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,64 mmol, rendimento 95%) como um óleo transparente sem purificação adicional: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

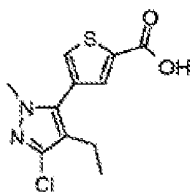
f) 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato (202 mg, 0,81 mmol) e NCS (108 mg, 0,81 mmol) em N,N-dimetilformamida (4 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 100°C. Mais NCS (108 mg, 0,81 mmol) foi adicionado e a solução agitada durante 1h. a mistura reaccional repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas

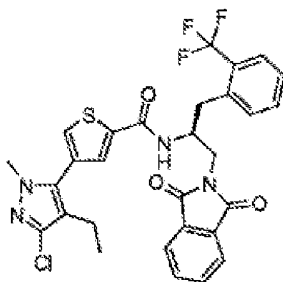
combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (2-30% EtOAc em hexanos) dando o 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (135 mg, 0,45 mmol, rendimento 56%) como um óleo transparente: LCMS (ES) m/e 285 $(\text{M}+\text{H})^+$.

g) Ácido 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



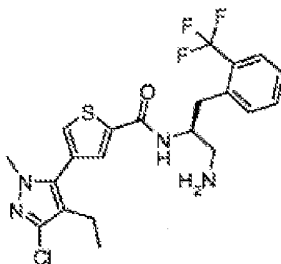
Uma solução de 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (135 mg, 0,47 mmol) em hidróxido de sódio 6N (1,6 mL, 9,48 mmol) e tetra-hidro- furano (5,4 mL) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 12h. A solução resultante foi arrefecida e depois repartida entre H_2O -DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 , e concentradas para dar o ácido 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (120 mg, 0,41 mmol, rendimento 87%) como uma espuma branca LCMS (ES) m/e 272 $(\text{M}, \text{M}+2)^+$.

h) 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{2-(trifluoro metil)fenil]-metil}etil)-2-tiofenocarboxamida



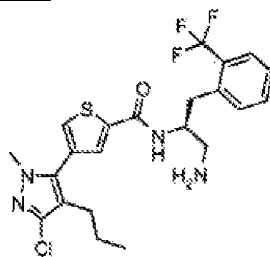
A uma solução de ácido 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (120 mg, 0,44 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (171 mg, 0,44 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 6] e N,N-diisopropilamina (0,39 mL, 2,22 mmol) em diclorometano (4,6 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (228 mg, 0,49 mmol) numa porção. A solução foi agitada a 25°C durante 1h e depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{2-(trifluoro metil)fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida (190 mg, 0,30 mmol, rendimento 68%) como um sólido branco: LCMS (ES) m/e 601, 603 (M, M+2)⁺.

i) N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-N-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{2-(trifluorometil)fenil}etil)-2-tiofeno carboxamida (190 mg, 0,32 mmol) em tetra-hidrofurano (1,58 mL) e metanol (1,58 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,08 mL, 2,53 mmol) gota a gota. Após 12 h a solução foi concentrada, seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi transferida para sal de HCl por adição de excesso de HCl em éter (2 mL) que deu o sal de HCl de N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil}etil)-4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (145 mg, 0,26 mmol, rendimento 83%) como um sólido amarelo: LCMS (ES) *m/e* 471, 473 (M, M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,80 (br. s., 1H), 7,87-7,99 (m, 6H) 7,69 (d, *J*=7,71 Hz, 1H) 7,57 (d, *J*=7,83 Hz, 1H) 7,40-7,44 (m, 1H) 4,43-4,48 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,99-3,06 (m, 4H) 2,40 (d, *J*=7,58 Hz, 2H), 1,04 (t, *J*=7,58 Hz, 3H).

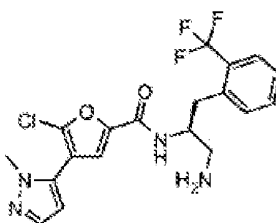
Exemplo de Referência 126



Preparação de N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil}etil)-4-(3-cloro-1-metil-4-propil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

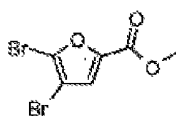
O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o exemplo 125, excepto que substitui pelo ácido (1Z)-1-propen-1-ilboronico (125 mg, 1,46 mmol) o complexo 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina LCMS(ES)m/e 471, 473(M,M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm 8,94(d, J=9,09 Hz, 1H), 8,05(s,4H), 7,98(s,1H), 7,69(d, J=7,58 Hz, 1H) 7,55-7,63 (m, 1H) 7,52(t, J=7,58 Hz, 1H), 7,42(d, J=7,33 Hz, 1H), 4,49(d, J=4,29 Hz, 1H) 3,74(s, 3H) 2,98-3,09 (m, 4H) 2,37(q, J=7,07 Hz, 2H), 1,37-1,45(m,2H), 0,80(t, J=7,33 Hz, 3H).

Exemplo 127



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([2-trifluorometil]fenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furan-carboxamida

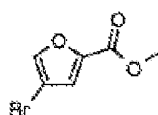
a) 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo



A uma solução de ácido 4,5-dibromo-2-furanocarboxílico (25 g, 93 mmol) em metanol (185 mL) adicionou-se ácido sulfúrico (24,7 mL, 463 mmol). A solução

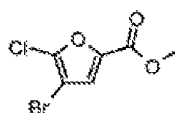
resultante foi agitada a 50°C durante 12h. A solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e directamente utilizadas sem purificação adicional proporcionando o 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (23,67 g, 83 mmol, rendimento 90%), LCMS(ES)m/e 283, 285 287(M, M+2, M+4)⁺.

b) 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo



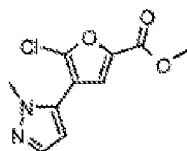
A uma solução de 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (3,3 g, 11,62 mmol) em tetra-hidrofurano (46 mL) a -40°C foi adicionado cloreto de isopropilmagnésio (6,97 mL, 13,95 mmol). 1h depois, adicionou-se água (11 mL) e a solução foi aquecida até 25°C. A mistura reaccional foi depois repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (3% EtOAc em hexanos) para dar o 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (1,4 g, 6,49 mmol, rendimento 56%), como um sólido amarelo LCMS(ES)m/z 205, 207(M,M+2)⁺.

c) 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo



A uma solução de 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (1,4 g, 6,83 mmol) e NCS (0,912 g, 6,83 mmol) em N,N-dimetilformamida (13,7 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 100°C. 1h depois, a solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (2-10% EtOAc em hexanos) para dar o 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo como um sólido branco: (1,348 g, 5,12 mmol, rendimento 75%), LCMS(ES)m/e 238, 240, 242 (M, M+2, M+4)⁺.

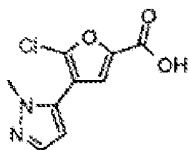
d) 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,59 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,05 g, 5,05 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 7], carbonato de potássio (3,17 g, 22,97 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,117 g, 0,23 mmol) em 1,4-dioxano (19,14 mL) e água (3,83 mL) foi agitada a 80°C num tubo selado durante 1h. A mistura reaccional foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 4-25% EtOAc em hexanos) para dar o 5-cloro-4-(1-

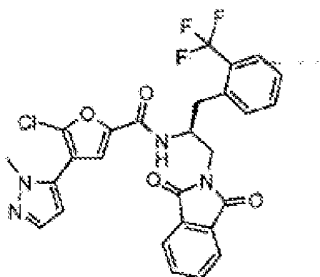
metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (800 mg, 2,53 mmol, rendimento 55%), como um óleo amarelo LCMS (ES)m/e 240, 242 (M, M+2)⁺.

e) Ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furano-carboxílico



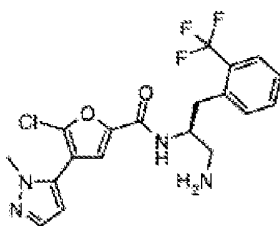
Uma solução de 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,25 mmol) em hidróxido de sódio 6N (4,16 mL, 24,93 mmol), e tetra-hidrofurano (5,4 mL) foi agitado a 70°C num tubo selado durante 1h. A solução resultante foi repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi ajustada para pH ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas dando o ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (267 mg, 0,59 mmol, rendimento 47%), como uma espuma branca LCMS (ES)m/e 265 (M+H)⁺.

f) 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil]fenil}etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (134 mg, 0,59 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (228 mg, 0,59 mmol) [Preparada de acordo com a Preparação 6] e N,N-diisopropilamina (0,52 mL, 2,96 mmol) em diclorometano (4,6 mL) a 25°C foi adicionado o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (304 mg, 0,65 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e depois colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) dando o 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (202 mg, 0,33 mmol, rendimento 55,8%), como um óleo amarelo LCMS(ES)m/e 557, 559 (M, M+2)⁺.

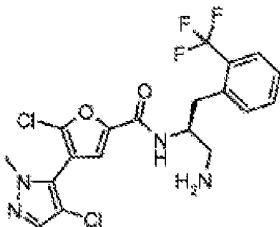
g) N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A uma solução de 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (202 mg, 0,36 mmol) em tetra-hidrofurano (1,8 mL) e metanol (1,8 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,08 mL 2,54 mmol) gota a gota. Após 12 horas a solução foi concentrada e colocada

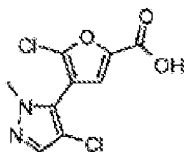
seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (2% MeOH em DCM(1% NH₄OH)). A base livre foi transferida para sal de HCl por adição de excesso de 2M HCl em éter dietílico (2 mL) ao resíduo em DCM (2 mL) que deu o sal de HCl de N-((1S)-2-amino-{[2-trifluorometil)fenil]metil}-etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (202 mg, 0,33 mmol, rendimento 55,8%), como um sólido amarelo LCMS(ES)m/e 427, 429(M,M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,87(d, J=9,09 Hz, 1H), 8,11(br. s., 3H), 7,66-7,73(m, 2H)) 7,57(t, J=7,45 Hz, 2H) 7,53(d, J=1,52 Hz, 1H)) 7,44(d, J=6,82 Hz, 1H) 6,50(d, J=1,52 Hz, 1H) 4,43-4,51(m, 1H) 3,86(s, 3H) 2,99-3,17 (m, 4H)

Exemplo 128



Preparação de N-((1S)-2-amino-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

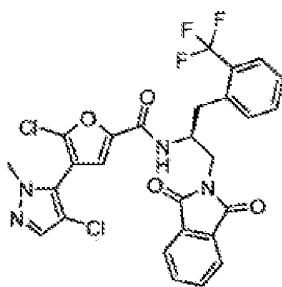
a) Ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



Uma solução de 5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-

il)-2-furanocarboxilato de metilo(300 mg, 1,25 mmol)[preparada de acordo com o Exemplo 127] e n-clorossuccinamida (166 mg, 1,25 mmol)em tetra-hidrofurano (6 mL) foi agitado a 70°C num tubo selado durante 1h. Foi adicionado hidróxido de sódio 6N (4,1 mL, 24,94 mmol) numa porção e a solução agitada adicionalmente 12h. A mistura reaccional foi repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas sem purificação adicional dando o ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (232 mg, 0,44 mmol, rendimento 36%), como um óleo amarelo LCMS(ES)m/e 261, 263(M+2)⁺.

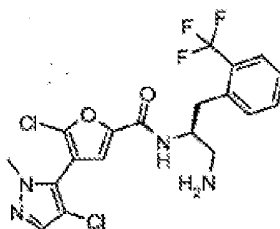
b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{2-trifluorometil}fenil]metil}etil)-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (116 mg, 0,44 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (171 mg, 0,44 mmol)[preparada de

acordo com a Preparação 6] e *n,n*-diisopropiletilamina (0,39 mg, 2,22 mmol) em diclorometano (4,6 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (228 mg, 0,49 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{2-trifluorometil}fenil]metil}etil)-2-furanocarboxamida (232 mg, 0,44 mmol, rendimento 36%), como um óleo amarelo LCMS (ES)m/e 591, 593 (M,M+2)⁺.

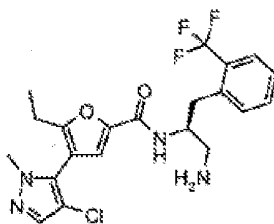
c) *N*-{ (1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil}fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{2-trifluorometil}fenil]metil}etil)-2-furanocarboxamida (116 mg, 0,20 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) e metanol (1 mL) a 25°C foi adicionado hidrazina (0,04 mL, 1,37 mmol) em tetra-hidrofurano (1 mL) e metanol (1 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,04 mL, 1,37 mmol) gota a gota. Após 12h a solução foi concentrada seca colocada em

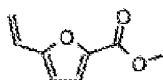
sílica e purificada por cromatografia em coluna (2% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi transferida para o sal de HCl por adição de excesso de 2M HCl em Éter (2 mL) ao resíduo em DCM (2 mL) que deu o sal de HCl de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (68 mg, 0,13 mmol, rendimento 65%), como um sólido amarelo LCMS (ES)m/z 461, 463 (M, M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,80 (d, J=9,09 Hz, 1H), 8,03 (br. s., 3H), 7,66-7,73 (m, 2H)) 7,58-7,61 (m, 1H) 7,52-7,59 (m, 2H) 7,40-7,48 (m, 1H) 4,5-4,57 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 2,98-3,09 (m, 4H).

Exemplo 131



Preparação de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida

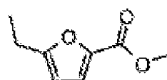
a) 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 5-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (2,5 g, 12,19 mmol) carbonato de potássio (8,43 g, 61,0 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0) (0,312 g,

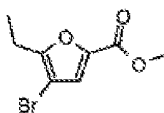
0,61 mmol) e complexo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina (1,47 g, 6,10 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) e água (10 mL) foi agitado a 80°C num tubo selado durante 2h. A mistura reaccional foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc em hexanos) para dar o 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo (1,3 g, 7,09 mmol, rendimento 58%), como um óleo amarelo LCMS (ES)m/z = 153 (M+H)⁺.

b) 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo



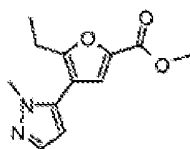
A uma solução de 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo (1,3 g, 8,54 mmol) em metanol (15 mL) adicionou-se PdOH₂ (0,240 g, 1,71 mmol). A mistura reaccional foi hidrogenada a 1 atm (balão) durante 1h. A solução foi depois purgada com N₂, filtrada com Celite e concentrada dando o 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,2 g, 7,16 mmol, rendimento 84%), como um óleo transparente que foi utilizado sem purificação ulterior LCMS (ES)m/e = 155 (M+H)⁺.

c) 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo



A uma solução de 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,2 g, 7,78 mmol) e tricloreto de alumínio (1,56 g, 11,68 mmol) em clorofórmio (15 mL) a 25°C foi adicionado bromo (0,56 g, 10,90 mmol). A solução resultante foi agitada a 80°C num tubo selado durante 2h e a solução foi arrefecida, concentrada, e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 5% EtOAc em hexanos) para dar o 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 3,26 mmol, rendimento 41,8%), como um sólido transparente que foi utilizado sem purificação ulterior LCMS(ES)m/e = 233, 235 (M, M+H)⁺.

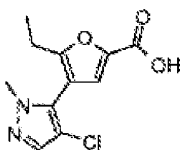
d) 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,72 mmol), carbonato de potássio (3,26 g, 23,60 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,178 g, 5,66 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 7] e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,121 g, 0,24 mmol) foram combinados num tubo selado e agitados a 80°C durante 1h. A LCMS demonstrou 4:1 pdt/sm. Mais 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,19 g, 10,55 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,121 g, 0,24 mmol) foram adicionados e a solução foi agitada

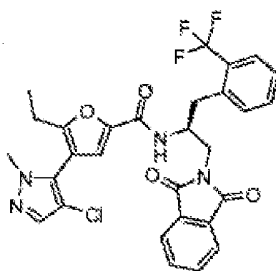
durante mais 2h onde a LCMS do material em bruto demonstrou total conversão no produto. Os conteúdos reaccionais foram depois repartidos entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc em hexanos) dando o 5-etil-4(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 3,37 mmol, rendimento 71,3%), como um óleo transparente LCMS (ES)m/e 235 (M, M+H)⁺.

e) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxílico



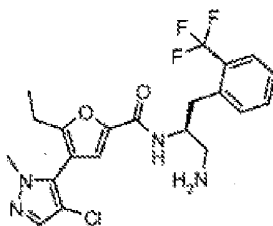
Uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 4,05 mmol) em tetra-hidrofurano (20 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. Foi adicionado hidróxido de sódio 6N (13,5 mL, 81 mmol) numa porção e a solução agitada durante mais 1h. A mistura reaccional foi repartida entre H₂O-DCM e o pH da fase aquosa foi ajustado para ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e utilizadas sem purificação adicional dando o ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxílico (683 mg, 2,55 mmol, rendimento 62,8%), como um óleo amarelo LCMS (ES)m/e 254, 256 (M, M+2)⁺.

f) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil-5-etil-2-furanocarboxamida



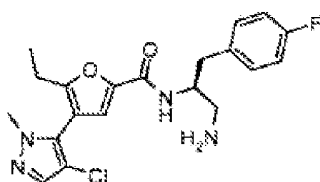
A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxílico (145 mg, 0,57 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (219 mg, 0,57 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] N,N-diisopropiletilamina (0,50 mL, 2,85 mmol) em diclorometano (4,6 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (292 mg, 0,63 mmol) numa porção. A solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois colocada seca em sílica e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-2-furanocarboxamida (250 mg, 0,41 mmol, rendimento 71%), como um sólido branco LCMS(ES)m/e 585, 587(M,M+2)⁺.

g) N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida



A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-2-furanocarboxamida (250 mg, 0,43 mmol) em tetra-hidrofurano (1,8 mL) e metanol (1,8 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,13 mL, 4,27 mmol)gota a gota. Após 12h a solução foi concentrada, seca colocada em sílica e purificada por cromatografia em coluna (2% MeOH em DCM(1% NH₄OH)). A base livre foi transferida para o sal de HCl por adição de excesso de 2M HCl em Éter (2 mL) ao resíduo em DCM (2 mL) que deu o sal de HCl de N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida(166 mg, 0,30 mmol, rendimento 70%), como um sólido amarelo LCMS(ES)m/z 455, 457(M,M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,59(br. s., 1H), 8,06(br. s., 1H), 7,67(s, 1H)) 7,70(d, J=7,83 Hz, 1H), 7,59 (d, J=4,29 Hz, 2H),), 7,44 (d, J=4,04 Hz, 1H), 7,31), 7,31 (d, J=5,81 Hz, 2H), 4,50-4,57 (m, 1H) 3,72 (s, 3H) 2,99-3,12 (m, 4H) 2,63 (q, J=7,33 Hz, 2H), 1,21(t, J=7,45 Hz, 3H).

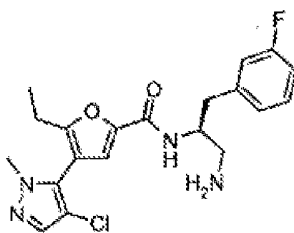
Exemplo 132



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o exemplo 131, excepto substituindo 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (170 mg, 0,57 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona. LCMS (ES) m/z 405, 407 (M, M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,56 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,09 (br. s., 3H), 7,67 (s, 1H) 7,33 (s, 1H) 7,31 (dd, J=8,34 Hz, 2H), 7,12 (t, J=8,72 Hz, 2H), 3,71 (s, 1H) 2,91-3,03 (m, 4H) 2,62 (q, J=7,58 Hz, 2H), 1,20 (t, J=7,45 Hz, 3H).

Exemplo 133

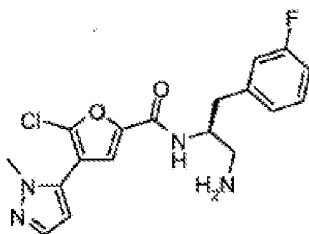


Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o exemplo 131, excepto substituindo 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (170 mg, 0,57 mmol) [Preparada de

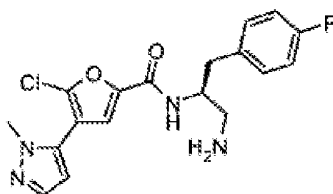
acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona
LCMS(ES)m/z 405, 407(M,M+2)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,62(d, J=8,59 Hz, 1H), 8,13(br. s., 3H), 7,67(s, 1H) 7,30-7,37(m, 2H) 7,12(d, J=6,32 Hz, 2H), 7,04(t, J=8,59 Hz, 1H), 4.40-4,47(m, 1H) 3,71(s, 3H) 2,95-3,09 (m, 4H) 2,62 (q, J=7,07 Hz, 2H), 1,20 (t, J=7,33 Hz, 3H).

Exemplo 134

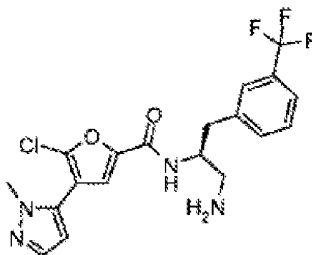


Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o exemplo 127, excepto substituindo 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (295 mg, 0,88 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona
LCMS(ES)m/z 377, 379 (M,M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,87(d, J=8,84 Hz, 1H), 8,16(br. s., 3H), 7,70-7,77(m, 1H) 7,53(d, J=1,77 Hz, 1H), 7,32(t, J=7,20 Hz, 1H), 7,09-7,14(m, 1H) 7,11(d, J=6,57 Hz, 2H), 7,04(t, J=8,59 Hz, 1H), 6,49 (t, J=1,77 Hz, 1H), 4,41-4,44(m, 1H) 3,86(s, 3H) 2,95-3,00(m, 4H).

Exemplo 135Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o exemplo 127, excepto substituindo 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (295 mg, 0,88 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LCMS (ES) m/z 377, 379 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,80 (d, J=8,84 Hz, 1H), 8,11 (br. s., 3H), 7,71 (s, 1H) 7,53 (d, J=1,77 Hz, 1H), 7,29 (t, J=8,59 5,56 Hz, 2H), 7,12 (t, J=8,84 Hz, 2H), 6,49 (d, J=1,77 Hz, 1H), 4,32-4,38 (m, 1H) 3,86 (s, 3H) 2,99-3,01 (m, 4H).

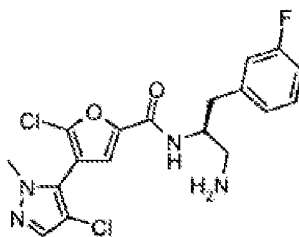
Exemplo 136

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o exemplo 127, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (340 mg, 0,88 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona:

LCMS(ES)m/z 427, 429 (M,M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm) 8,83(d, J=8,84 Hz, 1H), 8,11(br. s., 3H), 7,51-7,59(m, 4H) 6,48(d, J=1,77 Hz, 1H) 4,39-4,44(m, 1H), 3,85(s, 3H) 2,97-3,05(m, 4H).

Exemplo 137

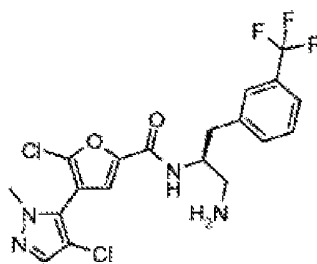


Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[3-(fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o exemplo 128, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (321 mg, 0,96 mmol) [preparada de

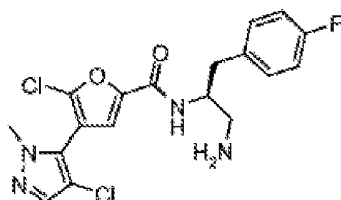
acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-
{(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil)fenil]propil}-1H-
isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS (ES)m/z 411, 413 (M,M+2)⁺, ¹H
NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,77(d, J=8,84 Hz, 1H),
8,04(br. s., 3H), 7,72(s, 1H) 7,59(s, 1H) 7,30-7,38 (m, 1H)
7,11(d, J=7,58 Hz, 2H), 7,05(t, J=8,59 Hz, 1H), 4,39-4,41
(m, 1H) 3,77(s, 3H) 2,97-3,03(m, 4H).

Exemplo 138



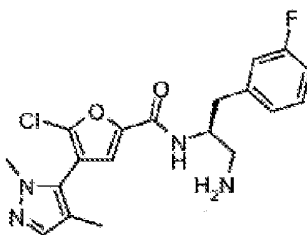
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-{[(3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o procedimento do Exemplo 128, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (221 mg, 0,58 mmol)[preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS (ES)m/z 461, 463 (M,M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,83(d, J=8,84 Hz, 1H), 8,10(br. s., 3H) 7,72(s, 1H) 7,64(s, 1H) 7,52-7,60(m, 4H), 4,39-4,41(m, 1H), 3,76(s, 3H), 2,98-3,05(m, 4H),

Exemplo 139

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

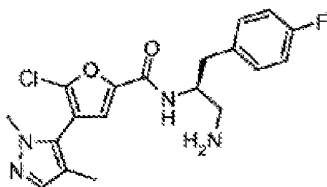
O composto em epígrafe foi preparado como uma espuma branca de acordo com o procedimento do Exemplo 128, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-[4-(fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (256 mg, 0,77 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS (ES) m/z 411, 413 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,78 (d, J=8,59 Hz, 1H), 8,06 (br. s., 3H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (dd, J=8,59 Hz, 2H), 7,13 (dd, J=8,59 Hz, 2H), 4,35-4,42 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,99 (br. s., 2H), 2,86-2,93 (m, 2H).

Exemplo 140

Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-(fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido branco de acordo com o procedimento do Exemplo 127, excepto substituindo por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,02 g, 4,59 mmol) [preparada de acordo com a Preparação 17] em vez de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole e 2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (132 mg, 0,39 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS (ES) m/z 391, 393 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,75(d, J=8,84 Hz, 1H), 8,04(br. s., 3H) 7,55(s, 1H) 7,37(s, 1H) 7,30-7,36(m, 1H) 7,11-7,15(m, 2H) 7,05-7,10(m, 1H) 4,42(br. s., 3H), 3,70(s, 3H) 2,97(br. s., 2H) 2,92-2,96(m, 2H) 1,94(s, 3H).

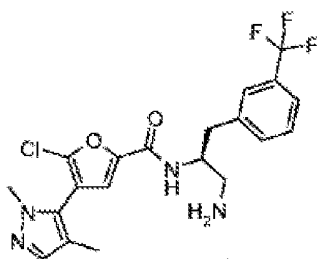
Exemplo 141



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 127, excepto substituindo por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (3,06 g, 13,78 mmol) [preparado de acordo com a Preparação 17] em vez de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole e 2-((2S)-2-amino-3-[4-fluorometil]fenil)propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (174 mg, 0,52 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-((2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil)propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LCMS(ES)m/z 391, 393 (M,M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,81(d, J=8,59 Hz, 1H), 8,14(br. s., 3H) 7,59(s, 1H) 7,37(s, 1H) 7,30(dd, J=8,59 Hz, 2H), 7,12(t, J=8,84 Hz, 2H), 4,32-4,38(m, 1H) 3,70(s, 3H) 2,98(d, J=6,32 Hz, 2H), 1,94(s, 3H).

Exemplo 142

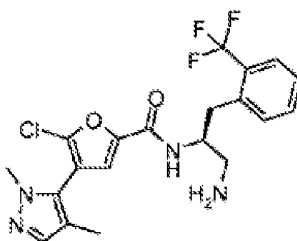


Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3-(fluorometil)fenil)metil)etil-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um

sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 127, excepto substituindo por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (3,06 g, 13,78 mmol) [preparado de acordo com a Preparação 17] em vez de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole e 2-[(2S)-2-amino-3-[3-trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] a 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LCMS (ES)m/z 441, 443 (M,M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 8,83(br. s., 1H) 8,15(br. s., 2H) 7,63(br. s., 1H) 7,52-7,58 (m, 4H) 7,37(s, 1H) 4,38-4,42 (m, 1H), 3,68 (s, 3H) 2,97-3,08 (m, 4H) 1,93 (s, 3H).

Exemplo 143

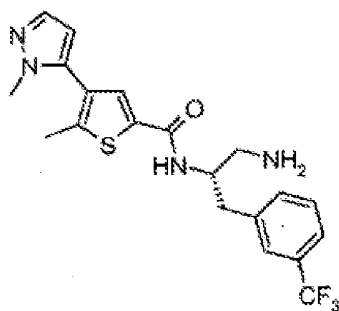


Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 127, excepto substituindo por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (3,06 g, 13,78 mmol)

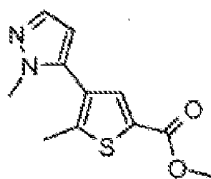
[preparado de acordo com a Preparação 17] em vez de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole e 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LCMS (ES) m/z 441, 443 ($M, M+2$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm) 8,87 (d, $J=9,35$ Hz, 1H) 8,11 (br. s., 1H) 7,70 (d, $J=7,83$ Hz, 1H) 7,52-7,57 (m, 3H) 7,41-7,47 (m, 1H) 7,38 (s, 1H) 4,39-4,43 (m, 1H) 3,71 (s, 3H) 2,98-3,09 (m, 4H) 1,95 (s, 3H).

Exemplo 151



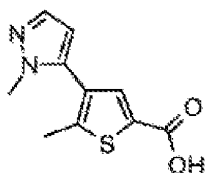
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofencarboxamida

a) 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofencarboxilato de metilo



A um frasco selado de 125 mL foi adicionado 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,56 g, 6,64 mmol) [preparado de acordo com o procedimento de Preparação 10], 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (1,67 g, 8,03 mmol) [preparado de acordo com o procedimento da Preparação 7] K_2CO_3 (2,76 g, 19,97 mmol) e $\text{Pd}(\text{PtBu}_3)_2$ (170 mg, 0,33 mmol) em 1,4-Dioxano (27 mL) e água (7 mL). A mistura reaccional foi aquecida até 85°C num tubo selado durante 3 horas, arrefecido à temperatura e repartido entre H_2O e CHCl_3 . A fracção orgânica foi seca (Na_2SO_4) absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (0-15% EtOAc/Hexano) (385 mg, 1,4 mmol, 30%) LCMS (ES) $m/z=237$ (M, M+H)⁺.

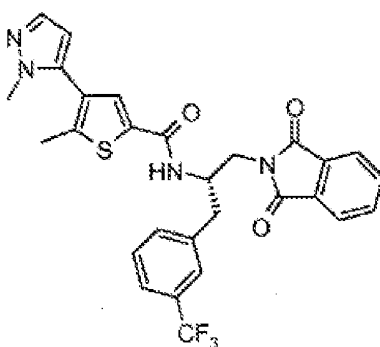
b) Ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



Para um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,34 g, 5,67 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (31 mL). Adicionou-se 6N NaOH (31 mL, 186 mmol), e a mistura reaccional foi agitada a 70°C de um dia para outro. A mistura reaccional foi neutralizada por adição lenta de 6N HCl e repartida entre CHCl_3 e H_2O . As camadas foram separadas, e a camada orgânica seca com Na_2SO_4 e o solvente removido. O sólido resultante foi

utilizado sem purificação ulterior (0,71 g, 2,81 mmol, 96%)
LC-MS (ES)m/z=223 (M+H)⁺.

c) N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (201 mg, 0,91 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-trifluorometil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (301 mg, 0,87 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 14,95 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (519 mg, 1,11 mmol) em clorofórmio (9 mL). Adicionou-se à mistura DIEA (790 µL, 4,52 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) para dar o composto em epígrafe (247 mg, 45%) LCMS (ES)m/z=553 (M+H)⁺.

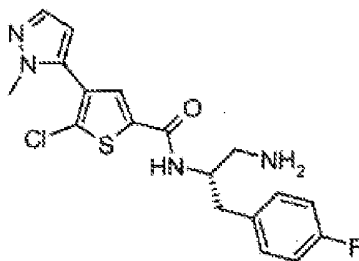
d) *N*-((1*S*)-2-amino-1-{3-(trifluorometil)fenil}metil}etil-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se *N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-{3-(trifluorometil)fenil}metil}etil-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (374 mg, 0,64 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (6 mL) e Metanol (600 μ L). Adicionou-se hidrazina (125 μ L, 3,98 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso 2M HCl em EtO₂ e concentrado para dar o sal de HCl do composto em epígrafe (135 mg, 0,27 mmol, 42%) LCMS (ES) m/z =423 (M+H)⁺.

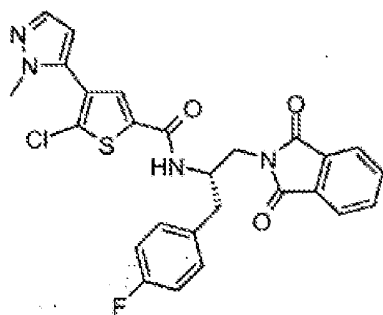
MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm) 2,37 (s, 3H) 2,95-3,11 (m, 4H) 3,78 (s, 3H) 4,32-4,42 (m, 1H) 6,34 (d, J =1,77 Hz, 1H) 7,48-7,61 (m, 1H) 7,67 (s, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,21 (s, 3H) 8,98 (d, J =8,59 Hz, 1H).

Exemplo 152



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[4-fluorofenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



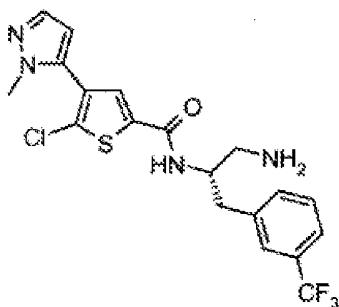
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (201 mg, 0,91 mmol) [preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 95], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (301 mg, 0,87 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (519 mg, 1,11 mmol) em Clorofórmio (9 mL) DIEA (790 µL 4,52 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (186 mg, 32%) LCMS (ES) m/z=553 (M+H)⁺.

b) *N*-((1*S*)-2-amino-1-[[4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (185 mg, 0,34 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (10 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se hidrazina (63 µL, 2,0 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

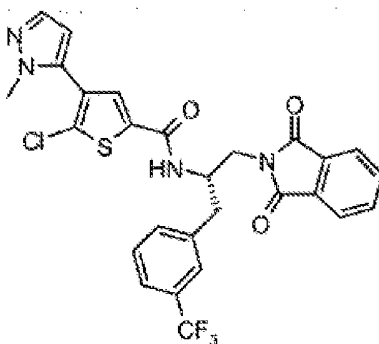
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso 2M HCl em EtO₂ e concentrado para dar o sal de HCl do composto em epígrafe (101 mg, 0,24 mmol, 72%) LCMS (ES) m/z = 393 (M+H)⁺. MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm) 2,90-3,1 (m, 4H) 3,85 (s, 3H) 4,33 (s, 1H) 6,48 (d, *J* = 1,77 Hz, 1H) 7,10 (t, *J* = 8,84 Hz, 2H) 7,32 (dd, *J* = 8,46 Hz 5,68 Hz, 2H) 7,55 (d, *J* = 2,02 Hz, 1H) 8,19 (s, 1H) 8,23-8,28 (m, 1H) 9,25 (d, *J* = 8,59 Hz, 1H).

Exemplo 153



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[3-trifluorometil]fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



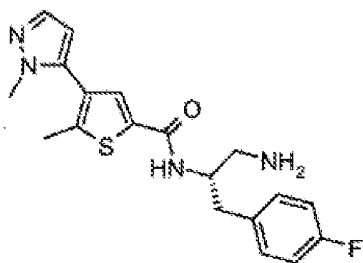
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (226 mg, 0,93 mmol) [preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 95], 2-((2S-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (519 mg, 1,349 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-trifluorometil]-L-fenilalanina e PyBrop (515 mg, 1,1 mmol) em Clorofórmio (10 mL) DIEA (820 μ L 4,70 mmol foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (379 mg, 69%) LCMS (ES) m/z =573 (M+H)⁺.

b) *N*-((1*S*)-2-amino-1-[[3-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (378 mg, 0,64 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (10 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se hidrazina (122 μ L, 3,89 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl_3 /MeOH/ NH_4OH).

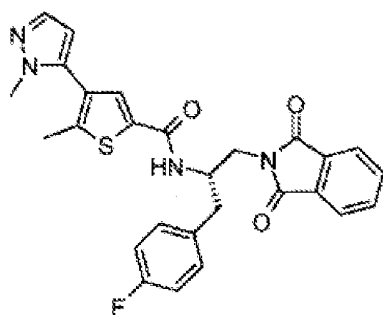
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso 2M HCl em EtO₂ e concentrado para dar o sal de HCl do composto em epígrafe (222 mg, 0,41 mmol, 64%) LCMS (ES) m/z =443 ($M+H$)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm) 3,05 (d, J =6,82 Hz, 4H) 3,84 (s, 3H) 4,37 (d, J =5,05 Hz, 1H) 6,46 (d, J =1,77 Hz, 1H) 7,49-7,57 (m, 3H) 7,58-7,61 (m, 1H) 8,20 (s, 3H) 8,24 (s, 1H) 9,31 (d, J =8,84 Hz, 1H).

Exemplo 154



Preparação de *N*-{ (1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) *N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



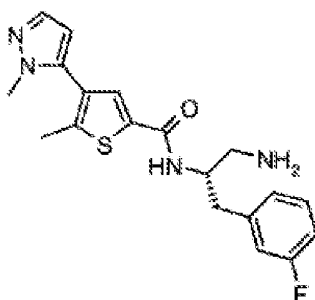
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,90 mmol) [preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 151], 2-{(2*S*-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (288 mg, 0,86 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-fluoro-*L*-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) por *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (512 mg, 1,09 mmol) em Clorofórmio (10 mL) DIEA (790 μ L 4,52 mmol foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (162 mg, 32%) LCMS (ES) m/z =503 ($M+H$)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (162 mg, 0,29 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (300 μ L). Adicionou-se hidrazina (58 μ L, 1,85 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$). O composto foi depois purificado por HPLC de fase reversa (Coluna C18: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 95-5%) que deu um sal de TFA que foi neutralizado em sílica (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

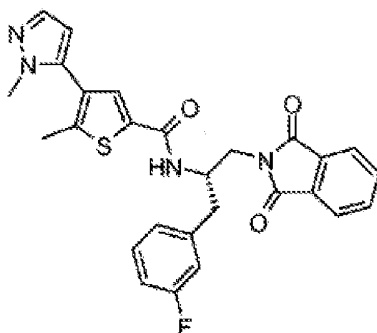
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso 2M HCl em Et_2O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (222 mg, 0,41 mmol, 64%): LC-MS (ES) $m/z=373$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm) 2,38 (s, 3H) 2,89-3,02 (m, 4H) 3,79 (s, 3H) 4,26-4,48 (m, 4H) 6,36 (d, $J=1,77$ Hz, 1H) 7,10 (d, $J=8,72$ Hz, 2H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,52 (d, $J=1,77$ Hz, 1H) 8,02 (s, 1H) 8,88 (d, $J=8,59$ Hz, 1H).

Exemplo 155



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno
carboxamida

a) N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



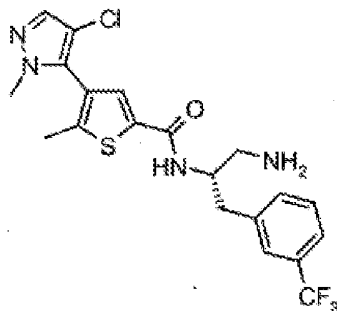
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,90 mmol) [preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 151], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (291 mg, 0,87 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 mg, 17,8 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluormetil)-L-fenilalanina e PyBrop (512 mg, 1,09 mmol) em clorofórmio. Adicionou-se DIEA (790 µL 4,52 mmol e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70%

EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (250 mg, 50%)
LCMS (ES) $m/z=503$ (M+H)⁺.

b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

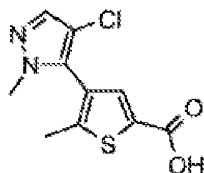
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (250 mg, 0,45 mmol) em Tetra-hidro- furano (THF) (4 mL) e Metanol (400 μ L). Adicionou-se hidrazina (66 μ L, 2,10 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). O composto foi depois purificado por HPLC de fase reversa (Coluna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) que deu um sal de TFA que foi neutralizado em sílica (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (142 mg, 0,31 mmol, 70%):
LC-MS (ES) $m/z=373$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm)
2,38 (s, 3H) 2,92-3,04 (m, 4H) 3,79 (s, 3H) 4,30-4,43 (m, 1H)
6,36 (d, *J*=1,77 Hz, 1H) 7,02 (td, *J*=8,53 2,15 Hz, 1H) 7,26-
7,35 (m, 1H) 7,52 (d, *J*=2,02 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,19 (s, 3H)
8,93 (d, *J*=8,34 Hz, 1H).

Exemplo 158

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3-trifluorometil)fenil)methyl)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

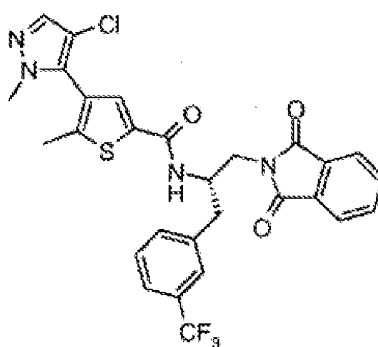
a) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico



Adicionou-se NCS (1,355 g, 10,15 mmol) em porções a um reactor de tubo selado de 150 mL que contém 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,0 g, 8,46 mmol) [Preparado de acordo com a preparação 10] em tetra-hidrofurano (THF) (40 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 70°C durante 2h. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente e repartida entre CHCl₃ e H₂O. O pH da fase aquosa foi ajustado até ~3 por adição de 6N HCl. A fase aquosa foi lavada varias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas com Na₂SO₄ e concentradas para dar o composto em epígrafe (2,36 g, 9,19 mmol, quant): LC-MS(ES)

$m/z=257$ $(M+H)^+$.

b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorometil)fenil]metil}etil-5-metil-2-tiofenocarboxamida



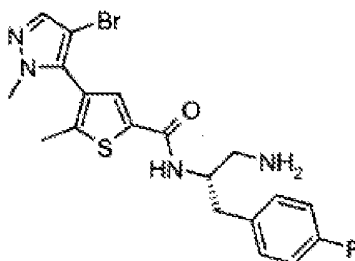
A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxílico (181 mg, 0,70 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (291 mg, 0,87 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi] carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina(4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-trifluorometil)-L-fenilalanina] e PyBrop (399 mg, 0,85 mmol) em clorofórmio (8 mL). Adicionou-se DIEA (620 μ L 3,55 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LCMS (ES) m/z =587 $(M+H)^+$.

c) *N*-((1*S*)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorometil)fenil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (319 mg, 0,50 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4,9 mL) e Metanol (0,5 mL). Adicionou-se Hidrazina (119 μ L, 3,79 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

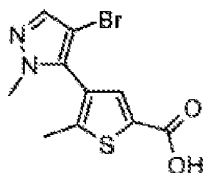
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (204 mg, 0,39 mmol, 79%): LC-MS (ES) m/z =457 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm) 2,33 (s, 3H) 2,95-3,10 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,49-7,61 (m, 3H) 7,66 (s, 1H) 7,49 (s, 1H) 8,16 (s, 3H) 8,90 (s, 1H).

Exemplo 159



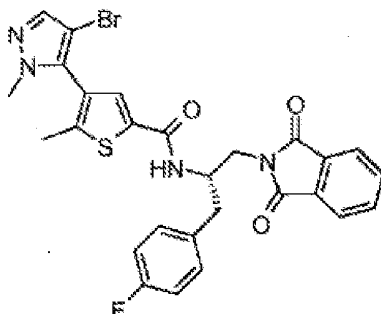
Preparação de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

a) Ácido 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico



Adicionou-se NBS (1,84 g, 10,33 mmol) em porções a um reactor de tubo selado de 150 mL que continha 5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2 g, 8,46 mmol) [Preparado de acordo com o procedimento da Preparação 10]. A mistura foi aquecida até 70°C durante 1h. Depois adicionou-se 6N NaOH (28 mL, 168 mmol) e a mistura agitada a 70°C durante 1h. A mistura foi repartida entre CHCl₃ e H₂O e a fase aquosa tornada ácida com 6N HCl. A fase aquosa foi lavada várias vezes com CHCl₃ e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas dando o composto em epígrafe. LC-MS(ES)m/z , 302 (M+H)⁺.

b) 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (256 mg, 0,85 mmol), 2-[(2*S*)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (1272 mg, 3,80 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-fluoro-*L*-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (4,95 g, 1,03 mmol) em Clorofórmio (8,5 mL). Adicionou-se DIEA (750 μ L 4,29 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LCMS (ES) m/z = 583 ($M+H$)⁺.

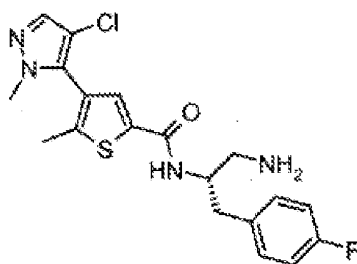
c) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-

dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)-metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (133 mg, 0,21 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (50 μ L, 1,59 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

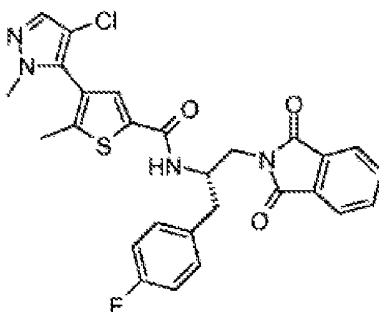
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (90 mg, 0,17 mmol, 83%): LC-MS (ES) m/z =453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,33 (s, 3H) 2,82-3,08 (m, 4H) 3,72 (s, 3H) 4,24-4,39 (m, 1H) 7,11 (t, J =8,84 Hz, 2H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,69 (s, 1H) 8,03-8,25 (m, 3H) 8,73-8,90 (m, 1H).

Exemplo 160



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarbo xílico (276 mg, 1,08 mmol), [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 158]

2-[(2*S*)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona(317 mg, 0,95 mmol)[Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-fluoro-*L*-alanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (612 mg, 1,31 mmol) em Clorofórmio (14 mL). Adicionou-se DIEA (940 µL 5,38 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LCMS (ES)*m/z* =537 (*M*+*H*)⁺.

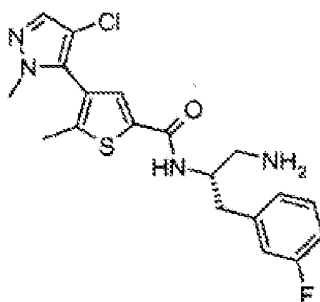
c) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL

adicionou-se a 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (145 mg, 0,25 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (50 μ L, 1,59 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

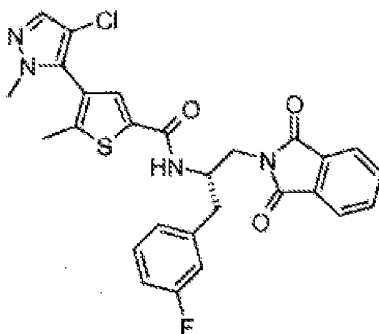
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (88 mg, 0,19 mmol, 77%): LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,34 (s, 3H) 2,81-3,10 (m, 4H) 3,72 (s, 3H) 4,25-4,39 (m, 1H) 7,11 (t, J =8,84 Hz, 2H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,69 (s, 1H) 7,94 (s, 1H) 8,15 (s, 3H) 8,85 (s, 1H).

Exemplo 161



Preparação de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida



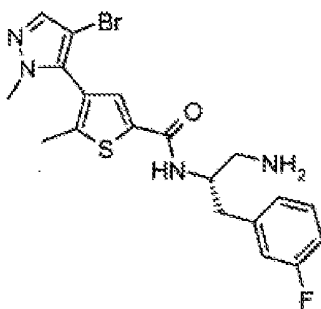
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (187 mg, 0,73 mmol), [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 158], 2-[(2*S*)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (233 mg, 0,70 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por {[*N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-*L*-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol) em vez de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (412 mg, 0,88 mmol) em Clorofórmio (9 mL), e adicionado DIEA (640 μ L 3,66 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (180 mg, 0,30 mmol, 42%): LCMS(ES)*m/z* = 537 (*M*+*H*)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se a 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (186 mg, 0,31 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (76 μ L, 2,42 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

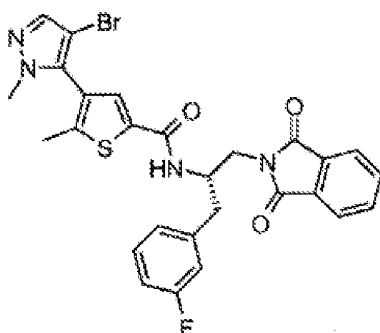
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (108 mg, 0,231 mmol, 74%): LC-MS (ES) *m/z*=407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,34 (s, 3H) 2,91-3,03 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,02 (td, *J*=2,02 Hz, 1H) 7,13 (t, *J*=7,07 Hz, 2H) 7,26-7,36 (m, 1H) 7,69 (s, 1H) 7,95 (s, 1H) 8,15 (s, 3H) 8,88 (d, *J*=6,32 Hz, 1H)

Exemplo 162



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-
-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-
tiofenocarboxamida

a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]-etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida



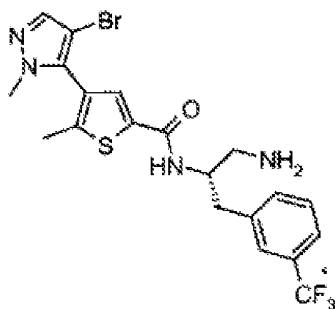
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (191 mg, 0,63 mmol), [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 159], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (209 mg, 0,62 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por {[N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-L-fenil alanina (5,03 g, 17,8 mmol) a N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (359 mg, 0,77 mmol) em Clorofórmio (7 mL). Adicionou-se DIEA (560 µL 3,21 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (171 mg, 0,29 mmol, 46%): LCMS(ES)m/z =583 (M+H)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se a 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (171 mg, 0,29 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (66 μ L, 2,10 mmol) e a reação ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

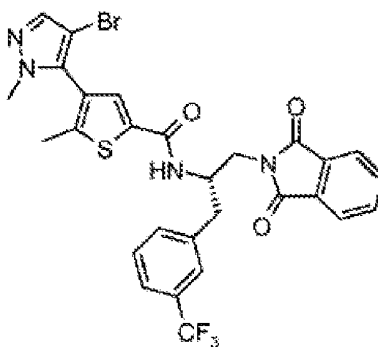
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (123 mg, 0,26 mmol, 88%): LC-MS (ES) m/z =453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm) 2,33 (s, 3H) 2,91-3,03 (m, 4H) 3,72 (s, 3H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,02 (td, *J*=8,46, 2,02 Hz, 1H) 7,12 (d, *J*=7,33 Hz, 2H) 7,27-7,35 (m, 1H) 7,64-7,71 (m, 1H) 7,92 (s, 1H) 8,14 (s, 3H) 8,79-8,93 (m, 1H).

Exemplo 163



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[(3-trifluorometil)fenil]metil]etil} -4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[(3-trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



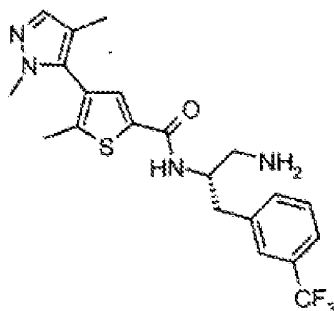
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (180 mg, 0,60 mmol), [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 159], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (203 mg, 0,58 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por [N-[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-trifluoro-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) a N-[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (340 mg, 0,72 mmol) em Clorofórmio (6 mL). Adicionou-se DIEA (530 µL 3,03 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada

por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (259 mg, 0,41 mmol, 69%): LC-MS (ES)m/z =633 (M+H)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

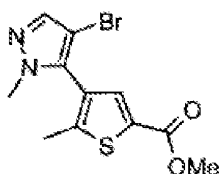
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se a 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{(3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (259 mg, 0,41 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (90 µL, 2,87 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (172 mg, 0,33 mmol, 80%): LC-MS (ES)m/z=503 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,32 (s, 3H) 3,03 (d, J=6,06, 4H) 3,71 (d, J=5,81, 4H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,49-7,56 (m, 2H) 7,60 (d, J=6,82 Hz, 1H) 7,64-7,71 (m, 2H), 7,93 (d, J=12,88 Hz, 1H) 8,18 (s, 3H), 8,88-8,99 (m, 1H).

Exemplo 164

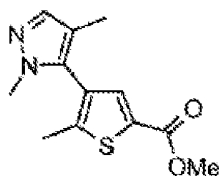
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

- a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo



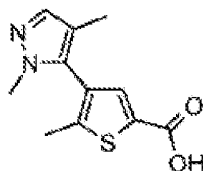
Adicionou-se NBS (2,03 g, 11,41 mmol) em porções a um reactor de tubo selado de 75 mL que continha 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,1 g, 8,89 mmol) [preparado de acordo com o procedimento da Preparação 10] em Tetra-hidrofurano (THF) (40 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 70°C durante 1h. A mistura foi repartida entre CHCl₃ e H₂O. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ a mistura reaccional foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (15-40% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe () 2,57 g, 8,15 mmol, 92%) LC-MS (ES) m/z, 316 (M+H)⁺.

b) 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo



Para um reactor de balão selado de 350 mL adicionou-se 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,57 mg, 8,15 mmol), trimetilboroxina (2,27 mL, 16,31 mmol), K₂CO₃ (3,47 g, 25,1 mmol) e Pd(dppf)Cl₂ (426 mg, 0,83) em N,N-dimetilformamida (DMF) (41 mL). A reacção foi aquecida a 110°C durante 1 hora. A mistura foi repartida entre CHCl₃/H₂O, a camada orgânica separada e seca com Na₂SO₄. A substância resultante foi absorvido em sílica e purificada por cromatografia em coluna (0-15% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (1,3 g, 4,76 mmol, 58%) LC-MS (ES)m/z, 251 (M+H)⁺.

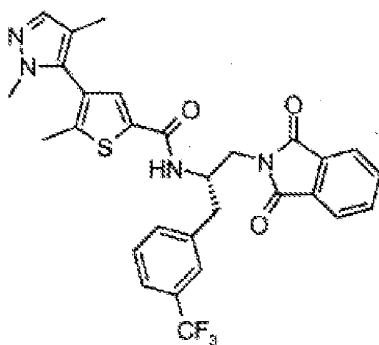
c) 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico



Para um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,31 g, 5,23 mmol) em Tetra-

hidrofurano (THF) (25 mL). Adicionou-se 6N NaOH (30 mL, 180 mmol) lentamente e a reacção foi agitada a 70°C de um dia para outro. A reacção foi arrefecida à temperatura ambiente, repartida entre CHCl₃ e H₂O e o pH da fase aquosa ajustado para 3 por adição de 6N HCl. As camadas foram separadas, a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente foi removido dando o composto em epígrafe (1,3 g, 5,5 mmol, quant.) que foi utilizado sem purificação ulterior LC-MS (ES) m/z, 237 (M+H)⁺.

d) 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[(3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



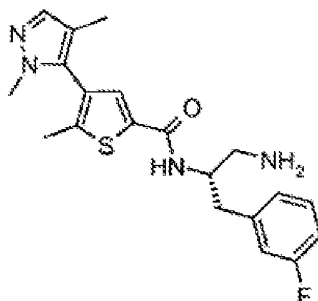
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (170 mg, 0,68 mmol), 2-((2*S*)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (256 mg, 0,67 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por [N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-trifluoro-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-

2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (387 mg, 0,83 mmol) em clorofórmio (7 mL), adicionou-se DIEA (600 μ L 3,44 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (311 mg, 0,55 mmol, 80%): LC-MS (ES) m/z = 567 (M+H)⁺.

e) N-{(1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

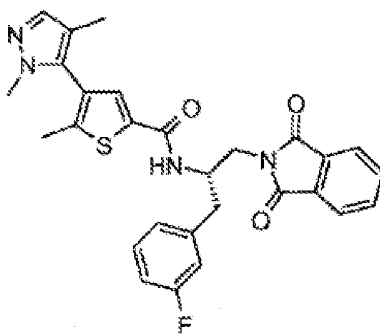
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (311 mg, 0,55 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1,4 mL). Adicionou-se Hidrazina (122 μ L, 3,89 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (234 mg, 0,44 mmol, 79%): LC-MS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 1,87 (s, 3H) 2,26 (s, 3H) 3,03 (d, J=6,82 Hz, 4H) 3,62 (s, 3H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,38 (s, 1H) 7,49-7,56 (m, 2H) 7,58-7,61 (m, 1H) 7,65 (s, 1H) 8,20 (s, 3H) 8,89 (d, J=8,59 Hz, 1H)

Exemplo 165

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxa- mida

a) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (207 mg, 0,83 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (279 mg, 0,83 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por [N-[[1,1-

dimetiletil)oxi] carbonil}-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 1,00 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop(469 mg, 1,00 mmol) em clorofórmio (8 mL), DIEA (730 μ L 4,18 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (311 mg, 0,55 mmol, 80%): LC-MS(ES)m/z =517(M+H)⁺.

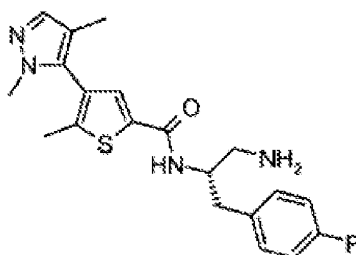
b) N-{(1S)-2-amino-1-[3-fluorofenil]metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (201 mg, 0,39 mmol) em tetra-hidrofurano (THF)(4 mL) e Metanol(1 mL). Adicionou-se Hidrazina (86 μ L, 2,74 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (163 mg, 0,34 mmol, 87%): LC-MS(ES)m/z= 387(M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 1,88(s, 3H) 2,27(s, 3H) 2,87-3,09(m, 4H) 3,17-3,63 (s, 3H) 4,28-4,45(m, 1H) 6,97-7,06 (m, 1H), 7,13(t, J=7,20, 2H)

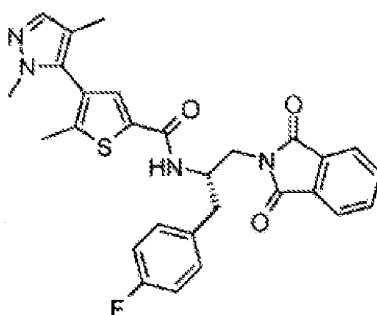
7,27-7,35 (m, 1H) 7,38 (s, 1H), 7,89 (s, 1H) 8,20 (s, 3H) 8,88 (d, J=7,58 Hz, 1H).

Exemplo 166



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofencarboxamida

a) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[4-fluorofenil]metil)etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



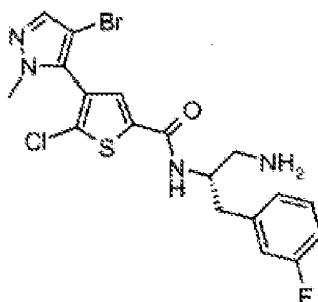
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (253 mg, 1,02 mmol) [Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 164], 2-((2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (335 mg, 1,00 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-[[1,1-dimetil

etil)oxi]carbonil}-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (574 mg, 1,23 mmol) em clorofórmio (10 mL), adicionou-se DIEA (930 μ L 5,32 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (132 mg, 0,25 mmol, 24%): LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

b) N-{(1S)-2-amino-1-[[4-fluorofenil]etil]-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

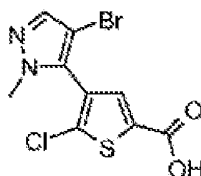
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil) metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (132 mg, 0,26 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (2 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (57 μ L, 1,82 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (104 mg, 0,22 mmol, 84%): LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,84-3,11 (m, 4H) 3,63 (s, 3H) 4,24.4,39 (m, 1H) 7,10 (t, J=8,72 Hz, 2H) 7,31 (dd, J=8,21 5,68 Hz, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,87 (s, 1H) 8,18 (s, 3H) 8,83 (s, 1H)

Exemplo 167

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofeno carboxamida

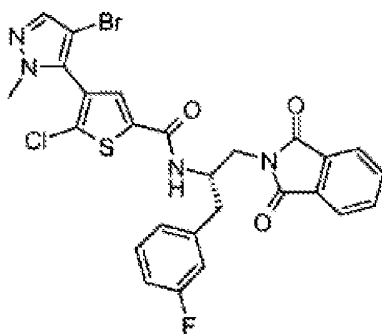
- a) Ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico



Adicionou-se NBS (1,243 g, 6,98 mmol) em porções a um reactor de tubo selado de 150 mL que contém 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,47 g, 5,73 mmol) [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 151] em Tetra-hidrofurano (THF) (40 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 70°C durante 1h. Depois foi adicionado 6N NaOH (20 mL, 120 mmol) e depois a mistura foi agitada a 70°C durante mais 2h. A mistura foi repartida entre CHCl₃ e H₂O, a camada orgânica

foi seca sobre Na_2SO_4 e concentrada dando o composto em epígrafe que foi utilizado sem purificação ulterior (385 g, 1,4 mmol, 30%) LC-MS (ES)m/z, 302 (M+H)⁺.

b) 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-N-{(1*S*)-2-((1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluor fenil)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (215 mg, 0,64 mmol), 2-{(2*S*)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil}-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (215 mg, 0,64 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,7 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi] carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (380 mg, 0,81 mmol) em clorofórmio (6 mL), DIEA (570 μL , 3,26 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (247 g, 45%) LC-MS (ES)m/z,

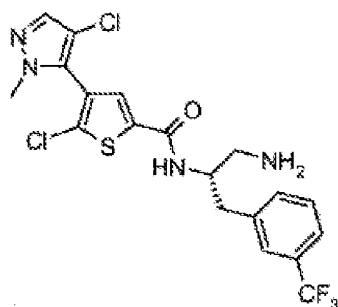
603 (M+H)⁺.

c) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-N-{(1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil] etil}-2-tiofenocarboxamida (1,33 g, 0,22 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e metanol (1,2 mL). Adicionou-se Hidrazina (50 µL, 1,59 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

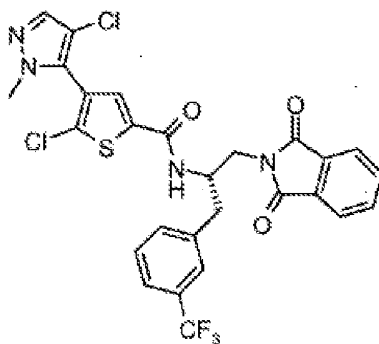
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (145 mg, 0,30 mmol, 66%): LC-MS (ES) m/z=437 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,91-3,03 (m, 4H) 3,77 (s, 3H) 4,30-4,41 (m, 1H) 7,04 (td, J=8,53 2,15 Hz, 1H) 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,74 (s, 1H) 8,02-8,14 (m, 4H) 9,06 (s, 1H).

Exemplo 168



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)-
fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-
il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-
((1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluor
fenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



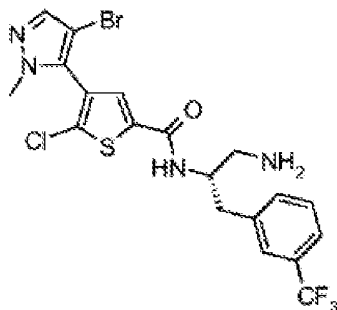
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (264 mg, 0,95 mmol), [Preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 96], 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (306 mg, 0,80 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-(trifluorometil-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (450 mg, 0,96 mmol) em clorofórmio (7 mL), adicionou-se DIEA (660 µL 3,78 mmol) e a reacção foi

agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (303 g, 0,44 mmol, 56%) LC-MS(ES)m/z, 607 (M+H)⁺.

b) *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil} etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

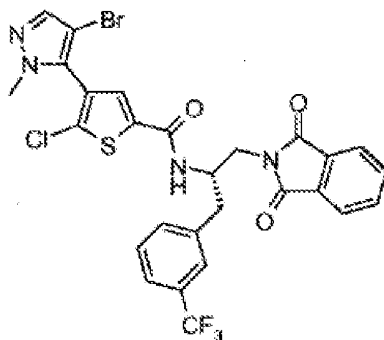
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{ (1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[(3-fluorofenil) metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,50 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e metanol (1,5 mL). Adicionou-se Hidrazina (120 µL, 3,82 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (177 mg, 0,31 mmol, 61%): LC-MS(ES)m/z=479 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,97-3,08 (m, 4H) 3,76 (s, 3H) 4,28-4,44 (m, 1H) 7,50-7,61 (m, 3H) 7,66 (s, 1H) 7,71-7,75 (m, 1H) 8,10 (s, 4H) 9,16 (d, J=8,59 Hz, 1H).

Exemplo 169

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-bromo-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluormetil)fenil]metil}etil)-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofeno-carboxílico (183 mg, 0,54 mmol, [Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 167], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (201 mg, 0,52 mmol) [Preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-

{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-(trifluorometil-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (298 mg, 0,64 mmol) em clorofórmio (5 mL), DIEA (470 μ L 2,69 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (246 g, 0,36 mmol, 69%) LC-MS (ES)m/z = 653 (M+H)⁺.

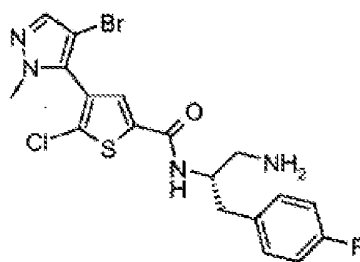
d) N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-bromo-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluormetil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (246 mg, 0,38 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (0,083 μ L, 2,64 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (134 mg, 0,22 mmol, 57%): LC-MS (ES)m/z=523 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ

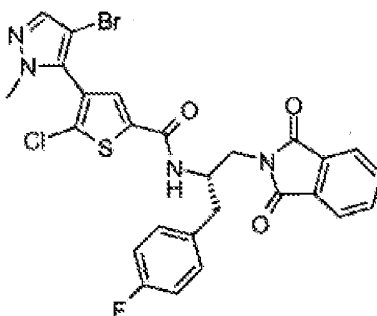
ppm) 3,04 (d, $J=4,55$ Hz, 4H) 3,76 (s, 3H) 4,29-4,43 (m, 1H) 7,50-7,61 (m, 3H) 7,66 (s, 1H) 7,70-7,75 (m, 1H) 8,06-8,18 (m, 4H) 9,17 (s, 1H).

Exemplo 170



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil) metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (340 mg, 1,00 mmol, [Preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 167], 2-((2S)-2-amino-

3-[4-(fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (374 mg, 1,12 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto que substitui por N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) a N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (626 mg, 1,34 mmol) em clorofórmio (10 mL), DIEA (980 μ L 5,61 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi absorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (229 g, 0,35 mmol, 31%) LC-MS(ES)m/z = 603(M+H)⁺.

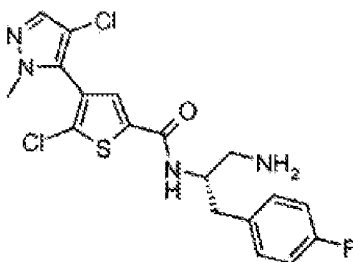
b) N-{(1S)-2-amino-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (229 mg, 0,38 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e metanol (1,2 mL). Adicionou-se Hidrazina (90 μ L, 2,87 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (99 mg, 0,17 mmol,

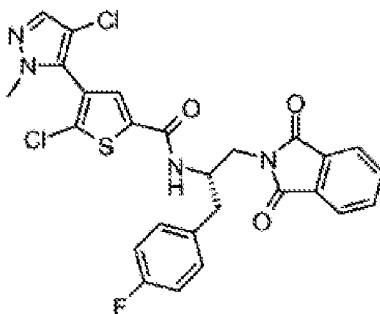
45%): LC-MS (ES) m/z =473 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,90 (d, J=6,82 Hz, 2H) 2,95-3,06 (m, 1H) 3,77 (s, 3H) 4,27-4,39 (m, 1H) 7,11 (t, J=8,72 Hz, 1H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,74 (s, 1H) 8,01-8,21 (m, 4H) 9,06 (s, 1H).

Exemplo 171



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)métil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxamida

a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-((1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil) metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxílico (320 mg, 1,16 mmol, [preparado de

acordo com o procedimento do Exemplo 168], 2-[(2S)-2-amino-3-[4-(fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (318 mg, 0,95 mmol)[preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (535 mg, 1,14 mmol) em Clorofórmio (9,5 mL), DIEA (840 µL 4,81 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (106 g, 0,16 mmol, 17%) LC-MS(ES)m/z = 557(M+H)⁺.

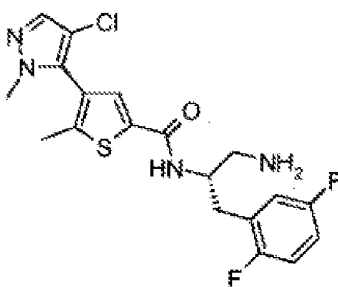
b) N-{(1S)-2-amino-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (106 mg, 0,19 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e metanol (1,5 mL). Adicionou-se Hidrazina (45 µL, 1,43 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu

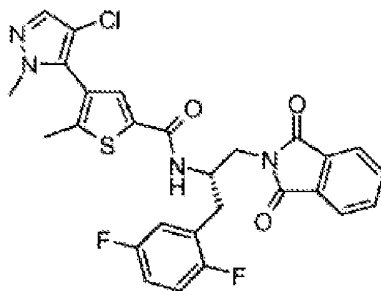
o sal de HCl do composto em epígrafe (65 mg, 0,12 mmol, 65%): LC-MS (ES) $m/z=429 (M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm) 2,82-3,10 (m, 4H) 3,77 (s, 3H) 4,27-4,39 (m, 1H) 7,11 (t, $J=8,72$ Hz, 1H) 7,26-7,35 (m, 2H) 7,68-7,76 (m, 1H) 8,10 (s, 4H) 9,11 (d, $J=7,33$ Hz, 1H).

Exemplo 172



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}5-metil-2-tiofenocarboxamida



Para um balão de fundo redondo de 50 mL adi-

cionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (219 mg, 0,85 mmol, [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 158], 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (290 mg, 0,82 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto que substitui por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) a 2,6-difluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (481 mg, 1,03 mmol) em Clorofórmio (8,5 mL), DIEA (750 µL 4,29 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (246 g, 0,44 mmol, 52%) LC-MS (ES) m/z = 555 (M+H)⁺.

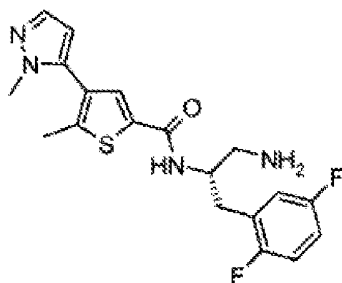
b) N-{(1*S*)-2-amino-1-[2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-N-{(1*S*)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-tiofenocarboxamida (246 mg, 0,44 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (100 µL, 3,19 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL),

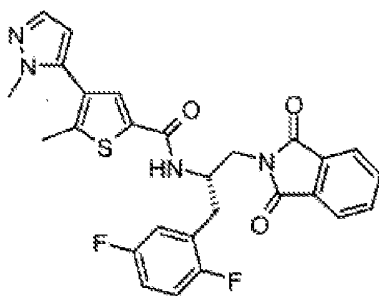
tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (147 mg, 0,28 mmol, 64%): LC-MS (ES)m/z=425 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,34 (s, 3H) 2,93-3,07 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,34-4,50 (m, 1H) 7,04-7,14 (m, 1H) 7,19 (td, J=9,03 Hz, 2H) 7,69 (s, 1H) 8,14 (s, 3H) 8,87 (d, J=8,59 Hz, 1H).

Exemplo 173



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)methyl]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)methyl]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



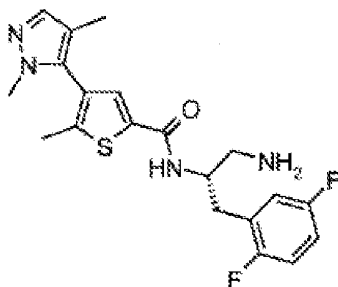
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (171 mg, 0,77 mmol, [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 151], 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (270 mg, 0,82 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto substituindo por 2,5-difluoro-*L*-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) em vez de 2,6-difluoro-*L*-fenilalanina e PyBrop (436 mg, 0,93 mmol) em Clorofórmio (7,5 mL), DIEA (680 µL 3,89 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (246 g, 0,44 mmol, 52%) LC-MS (ES) *m/z* = 521 (*M*+*H*)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[2,5-difluorofenil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se *N*-{(1*S*)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (243 mg, 0,47 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (0,103 mL, 3,27 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

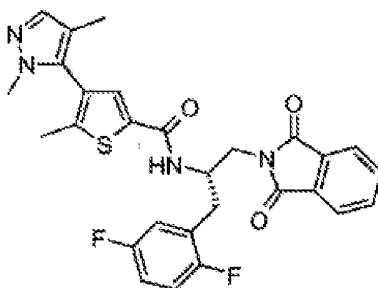
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (132 mg, 0,27 mmol, 58%): LC-MS (ES)m/z=391 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,38 (s, 3H) 2,87-3,10 (m, 4H) 3,78 (s, 3H) 4,36-4,47 (m, 1H) 6,35 (d, J=1,77 Hz, 2H) 7,05-7,13 (m, 1H) 7,16-7,28 (m, 2H) 7,52 (d, J=1,52 Hz, 1H) 8,00 (s, 1H) 8,16 (s, 3H) 8,88 (d, J=8,59 Hz, 1H).

Exemplo 174



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)methyl]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxamida

a) N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)methyl]etil)-5-metil-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



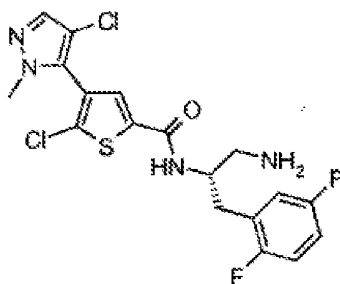
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(1,4-dimetil-4-*1H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (208 mg, 0,88 mmol), [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 164], 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (288 mg, 0,82 mmol)] [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto substituindo por 2,5-difluoro-*L*-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) em vez de 2,6-difluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (503 mg, 1,07 mmol) em Clorofórmio (8,5 mL), DIEA (770 μ L 4,41 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (292 g, 0,55 mmol, 62%) LC-MS (ES) m/z = 535 ($M+H$)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[2,5-difluorofenil]metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se *N*-{(1*S*)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (292 mg, 0,55 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (5 mL) e metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (120 μ L, 3,82 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

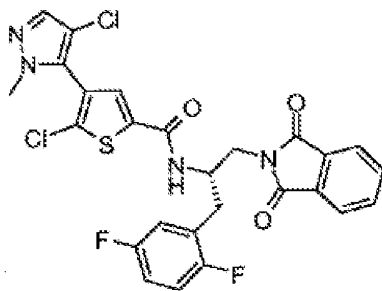
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (163 mg, 0,32 mmol, 59%): LC-MS (ES) m/z=405 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 1,88 (s, 3H) 2,27 (s, 3H) 2,94-3,06 (m, 4H) 3,63 (s, 3H) 4,35-4,49 (m, 1H) 7,05-7,12 (m, 1H) 7,16-7,27 (m, 2H) 7,38 (s, 1H) 7,86 (s, 1H) 8,16 (s, 3H) 8,83 (d, J=8,84 Hz, 1H).

Exemplo 175



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



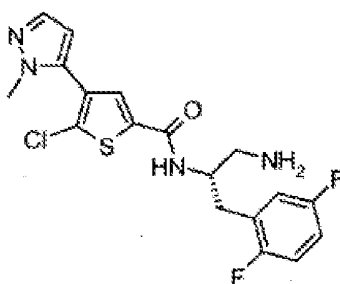
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-4-*1H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (235 mg, 0,85 mmol, [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 96], 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (290 mg, 0,82 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto substituindo por 2,5-difluoro-*L*-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) em vez de 2,6-difluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (479 mg, 1,02 mmol) em Clorofórmio (8,5 mL), DIEA (742 µL 4,25 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (174 g, 0,30 mmol, 36%) LC-MS (ES) $m/z = 575 (M+H)^+$.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[2,5-difluorofenil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]etil}-2-tiofenocarboxamida (174 mg, 0,30 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (5 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (70 µL, 2,23 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

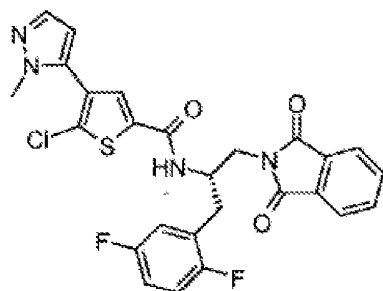
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (115 mg, 0,21 mmol, 70%): LC-MS (ES) m/z=405 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,88-3,09 (m, 4H) 3,76 (s, 3H) 4,33-4,48 (m, 1H) 7,06-7,15 (m, 1H) 7,20 (td, J=9,09, 4,55 Hz, 2H) 7,74 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,13 (s, 3H) 9,14 (d, J=8,84 Hz, 1H).

Exemplo 180



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



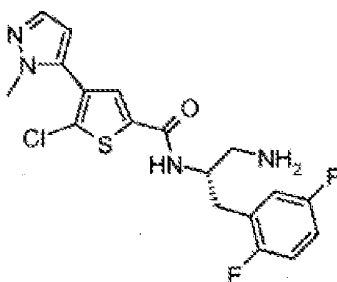
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-4-*1H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (235 mg, 0,85 mmol, [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 96], 2-[(2S)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (290 mg, 0,82 mmol)[preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto que substitui por 2,6-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) a 2,6-difluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (479 mg, 1,02 mmol) em Clorofórmio (8,5 mL), DIEA (742 µL 4,25 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (174 g, 0,30 mmol, 36%) LC-MS(ES)m/z = 575(M+H)⁺.

b) N-[(1S)-2-amino-1-[2,5-difluorofenil]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]etil]-2-tiofenocarboxamida (174 mg, 0,30 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (5 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (70 µL, 2,23 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

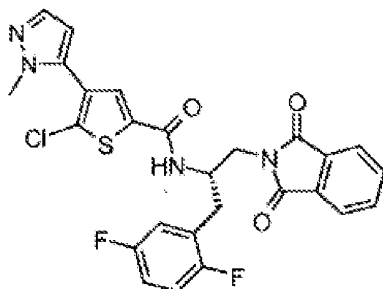
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (115 mg, 0,21 mmol, 70%): LC-MS (ES)m/z=405 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,88-3,09 (m, 4H) 3,76 (s, 3H) 4,33-4,48 (m, 1H) 7,06-7,15 (m, 1H) 7,20 (td, J=9,09, 4,55 Hz, 2H) 7,74 (s, 1H) 8,10 (s, 1H) 8,13 (s, 3H) 9,14 (d, J=8,84 Hz, 1H).

Exemplo 180



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

a) 5-cloro-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



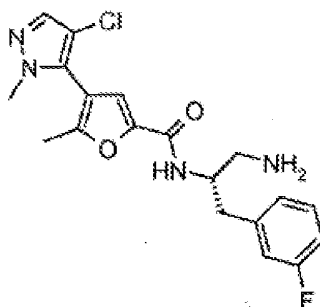
Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se o ácido 5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (147 mg, 0,61 mmol, 2-[(2*S*)-2-amino-3-[2,5-(difluorofenil)propil]-1*H*-isoindole-1,3(2*H*)-diona (216 mg, 0,61 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto substituindo por 2,5-difluoro-*L*-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) em vez de 2,6-difluorometil)-*L*-fenilalanina e PyBrop (341,4 mg, 0,73 mmol) em Clorofórmio (6 mL), DIEA (530 µL 3,03 mmol) foi adicionado e a reacção agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (233 g, 0,43 mmol, 71%) LC-MS (ES) $m/z = 541 (M+H)^+$.

b) N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-N-{(1*S*)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (233 mg, 0,43 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (5 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (95 µL, 3,03 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

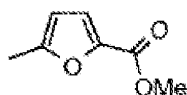
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (165 mg, 0,32 mmol, 75%): LC-MS (ES)m/z=411 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,88-3,14 (m, 4H) 3,85 (s, 3H) 4,37-4,50 (m, 1H) 7,09 (t, J=8,34 Hz, 1H) 7,19 (dt, J=9,09, 4,55 Hz, 1H) 7,29 (ddd, J=8,84, 5,68, 3,16 Hz, 1H) 7,55 (d, J=1,52 Hz, 1H) 8,22 (s, 1H) 8,27 (s, 1H) 9,32 (d, J=8,84 Hz, 1H).

Exemplo 184



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

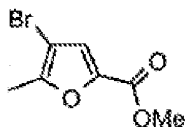
a) 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



Num balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-metil-2-furanocarboxílico (2,5 g, 19,32 mmol) em

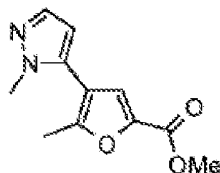
Metanol (100 mL). Adicionou-se lentamente à temperatura ambiente H_2SO_4 (10,5 mL, 197 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C de um dia para outro. A mistura reaccional foi arrefecida até 0°C e foi adicionada uma solução de NaHCO_3 até pH neutro seguida de 5N NaOH até pH 10. Adicionou-se CHCl_3 e a fase orgânica foi separada, seca sobre Na_2SO_4 e concentrada para dar o composto em epígrafe (2,3 g, 16,3 mmol, 82%) LC-MS (ES) $m/z=141$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



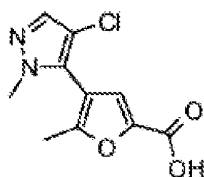
A uma solução de 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (2,33 g, 16,28 mmol), e cloreto de alumínio (3,3 g, 24,75 mmol), em clorofórmio (50 mL) à temperatura ambiente foi adicionado Br_2 (1,1 mL, 21,35 mmol). A solução resultante foi agitada à temperatura ambiente num reactor de tubo selado durante 2 horas. Após o completamento, a solução foi arrefecida em banho de gelo, adicionada H_2O e a mistura reacional foi repartida entre $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$. A camada orgânica foi lavada com NaHCO_3 e depois com $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 concentrada, adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna [0-20% $\text{EtOAc}/\text{Hexanos}$) dando o composto em epígrafe (2,13 g, 9,72 mmol, 60%) LC-MS (ES) $m/z=221$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) 5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



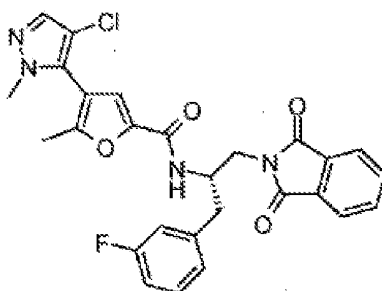
Num reactor de balão selado de 5 mL, adicionou-se 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,13 g, 5,16 mmol) 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazole (1,31 g, 6,30 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 7] K_3PO_4 (3,87 g, 18,23 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (153 mg, 0,17 mmol) e $P(OMe)_2$ (32 μ L, 0,27 mmol) em 1,4-Dioxano (23 mL). A reacção foi aquecida a 95°C durante 4 horas a 95°C, arrefecida à temperatura ambiente repartida entre $CHCl_3/H_2O$. A camada orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ e depois com $Na_2S_2O_3$. A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 concentrada, adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna [0-20% EtOAc/Hexanos) dando o composto em epígrafe (967 mg, 4,39 mmol, 85%) LC-MS (ES) $m/z=271 (M+H)^+$.

d) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



Num reactor de tubo selado de 150 mL, adicionou-se NCS (709 mg, 5,31 mmol) em porções a 5-metil-4-(1-metil-1Hpirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (1,13 g, 5,16 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (20 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 70°C durante 1 hora, adicionou-se 6N NaOH (20 mL, 120 mmol) e a mistura foi agitada a 70°C durante mais 2h. A mistura foi repartida entre CHCl₃ e H₂O e o pH da fase aquosa ajustado para ~3 com 6 N HCl. A camada orgânica foi separada, seca com Na₂SO₄ concentrada, adsorvida em sílica dando o composto em epígrafe (1,13 g, 4,41 mmol, quant.) que foi utilizado sem purificação ulterior: LC-MS (ES)m/z=241 (M+H)⁺.

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2(1,3)-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida



Num balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furan-carboxílico (244 mg, 0,96 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3(3-fluorofenil)propil]-1h-isoindole-1,3(2H)-diona (320 mg, 0,95 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto

substituindo por *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-L-fenilalanina (5,0 g, 17,8 mmol) em vez de *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (533 mg, 1,14 mmol) em clorofórmio (9 mL). Adicionou-se DIEA (830 μ L, 4,75 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (242 mg, 0,465 mmol, 49%) LCMS (ES) m/z =521 (M+H)⁺.

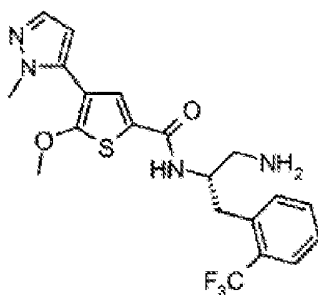
f) *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-2-tiofenocarboxamida (238 mg, 0,46 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3,6 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se hidrazina (100 μ L, 3,19 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (157 mg, 0,32 mmol, 71%): LC-MS (ES) m/z =391 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,31 (s, 3H) 2,91-3,03 (m, 4H) 3,73 (s, 3H) 4,36-4,49 (m,

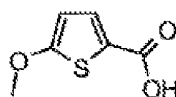
1H) 7,03 (t, J=7,71 Hz, 1H) 7,07-7,14 (m, 2H) 7,29-7,37 (m, 1H) 7,39 (s, 1H) 7,67 (s, 1H) 8,14 (s, 3H) 8,65 (d, J=8,59 Hz, 1H).

Exemplo 185



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((2-trifluorometil)fenil)etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxamida

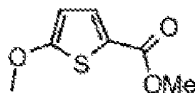
a) Ácido 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico



Adicionou-se lentamente durante 15 min 2-(metiloxi)tiofeno (1,01 g, 8,85 mmol) a um balão de fundo redondo de 100 mL que continha 2,5 M nBuLi em hexanos (3,8 mL, 9,50 mmol) em tetra-hidrofurano (THF) (40 mL) a -78 °C. Após o aquecimento até à temperatura ambiente e agitação durante 2h, a mistura foi arrefecida para -35°C e adicionou-se CO₂ sólido triturado. A mistura aqueceu até à temperatura ambiente durante 3 horas e foi arrefecida num banho de gelo e terminada com NH₄Cl(sat.) A mistura

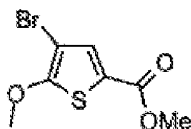
reaccional arrefecida foi repartida entre $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$. A camada aquosa foi tornada ácida com 6N HCl . A camada orgânica separada foi seca com Na_2SO_4 e concentrada dando o composto em epígrafe (1,3 g, 8,05 mmol, 91%) que foi utilizado sem purificação ulterior: LC-MS (ES) $m/z=159 (\text{M}+\text{H})^+$.

b) 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



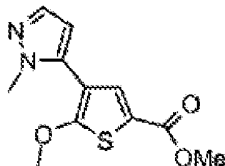
Para um balão de fundo redondo de 200 mL adaptado com um condensador adicionou-se ácido 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (1,3 g, 8,22 mmol) em Metanol (40 mL). H_2SO_4 (5 mL, 94 mmol) foi adicionado lentamente à temperatura ambiente e a reacção agitada de um dia para outro a 50°C . A mistura foi arrefecida até 0°C e foi adicionado NaHCO_3 sat. até pH neutro seguido de NaOH para pH 10. A mistura foi repartida entre $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$. A fase orgânica foi separada e seca sobre Na_2SO_4 . A solução foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5-50% EtOAc/hexanos) dando o composto em epígrafe (827 mg, 4,56 mmol, 56%) que foi utilizado sem purificação ulterior: LC-MS (ES) $m/z=173 (\text{M}+\text{H})^+$.

c) 4-bromo-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Adicionou-se NBS (903 mg, 5,07 mmol) em porções a um reactor de tubo selado de 5 mL que continha 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,73 g, 4,23 mmol) em N,N-Dimetilformamida (DMF) (20 mL) à temperatura ambiente e a reacção agitada durante 1 hora. Adicionou-se mais NBS (249 mg) e após 1 h à temperatura ambiente a mistura foi repartida entre CHCl_3 e H_2O . A fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 e adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (0-25% EtOAc/hexanos) dando o composto em epígrafe (825 mg, 3,19 mmol, 75%) LC-MS (ES) $m/z=252$ (M+H)⁺.

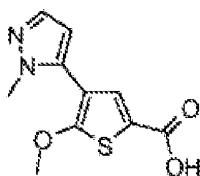
d) 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxilato de metilo



Num reactor de balão selado de 350 mL, adicionou-se 4-bromo-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (773 mg, 3,72 mmol)) 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (773 mg, 3,72 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 7] K_2CO_3 (1,419 g, 10,27 mmol) e $\text{Pd}(\text{Pt-Bu})_2$ (103 mg, 0,20 mmol) em 1,4-Dioxano (12 mL) e Água (3 mL). A reacção foi aquecida a 85°C durante 2 horas. A mistura foi repartida entre $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ e camada aquosa foi tornada ácida com 6N HCl. A camada

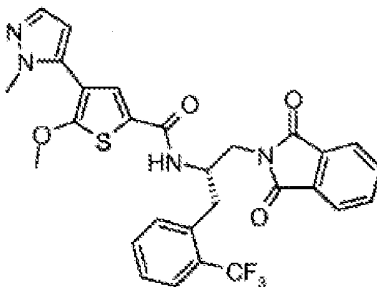
orgânica foi seca com Na_2SO_4 e evaporada. A substância resultante foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna [0-50% EtOAc/Hexanos) dando o composto em epígrafe (967 mg, 4,39 mmol, 85%) LC-MS (ES) $m/z=253$ (M+H)⁺.

e) Ácido 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxilato de metilo (203 mg, 0,805 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL). Adicionou-se lentamente 6N NaOH (4 mL, 0,805 mmol) e a mistura foi agitada de um dia para outro a 70°C. A mistura foi neutralizada por adição de 6N HCl e repartida entre CHCl_3 e H_2O . As camadas foram separadas, a camada orgânica seca sobre Na_2SO_4 e concentrada dando o composto em epígrafe (152 mg, 0,64 mmol, 79%) que foi utilizado no passo seguinte sem purificação ulterior LC-MS (ES) $m/z = 239$ (M+H)⁺.

f) N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[(2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se ácido 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (148 mg, 0,62 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluormetil)fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (242 mg, 0,63 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da preparação 6] e PyBrop (356 mg, 0,76 mmol) em Clorofórmio (6 mL). Adicionou-se DIEA (550 µL, 3,15 mmol) e a reação foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (303 mg, 0,51 mmol, 82%) LC-MS (ES) m/z=569 (M+H)⁺.

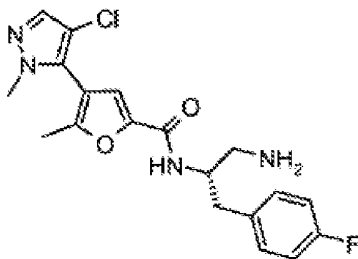
g) N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,51 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1 mL).

Adicionou-se Hidrazina (110 μ L, 3,50 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

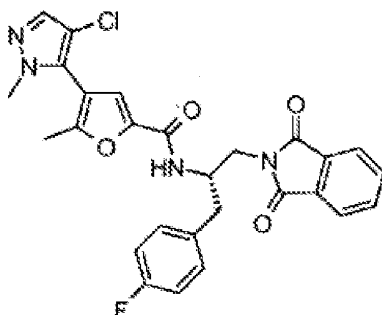
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et_2O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (122 mg, 0,23 mmol, rendimento: 45%): LC-MS (ES) $m/z=439$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm) 2,93-3,02 (m, 1H) 3,03-3,14 (m, 3H) 3,82 (s, 3H) 3,98 (s, 3H) 4,41-4,53 (m, 1H) 6,32 (s, 1H) 7,38-7,49 (m, 2H) 7,52-7,63 (m, 2H) 7,68 (d, $J=7,58$ Hz, 1H) 8,01 (s, 1H) 8,17 (s, 3H) 8,93 (d, $J=8,84$ Hz, 1H).

Exemplo 186



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



Adicionou-se a um balão de fundo redondo de 50 mL de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarbo- xílico[preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 184] (248 g, 0,97 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (321 mg, 0,96 mmol)[preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por N-[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol) em vez de N-[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-trifluorometil)-L-fenil alanina] e PyBrop (557 mg, 1,19 mmol) em clorofórmio (9,5 mL). Adicionou-se DIEA (840 µL, 4,81 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (167 mg, 0,26 mmol, 67%) LC-MS(ES)m/z = 521 (M+H)⁺.

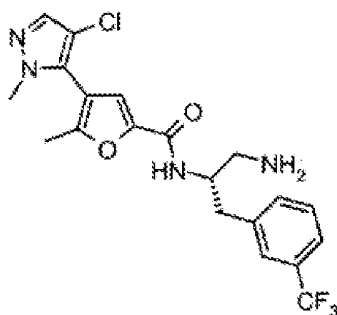
b) N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-

1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida (144 mg, 0,27 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (2,5 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (60 μ L, 1,91 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

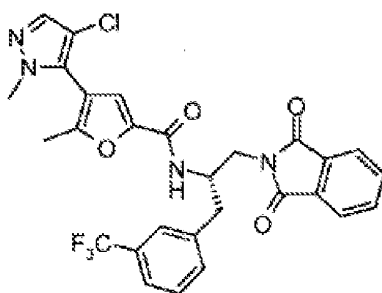
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et_2O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (100 mg, 0,21 mmol, rendimento 74% LC-MS(ES) $m/z = 391$ $(\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm) 2,31 (s, 3H) 2,83-2,93 (m, 2H) 2,94-3,04 (m, 2H) 3,73 (s, 3H) 4,32-4,44 (m, 1H) 7,12 (t, $J=8,59$ Hz, 2H) 7,25-7,33 (m, 2H) 7,67 (s, 1H) 8,07 (s, 3H) 8,57 (d, $J=8,59$ Hz, 1H)

Exemplo 187



Preparação de N-((11S)-2-amino-1-([3-trifluorometil]fenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



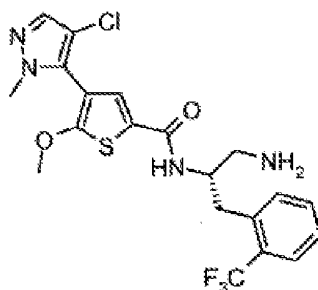
A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (230 mg, 0,90 mmol) [preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 184] 2-{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil}}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (348 mg, 0,90 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-(trifluorometil)L-fenil-L-alanina (4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (502 mg, 1,07 mmol) em clorofórmio (8,5 mL). Adicionou-se DIEA (790 μ L, 4,52 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (247 mg, 0,43 mmol, 48%) LC-MS(ES)m/z=571 (M+H)⁺.

b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-trifluorometil)fenil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida (247 mg, 0,433 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (95 μ L, 3,03 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

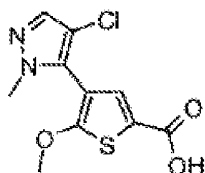
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et_2O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (206 mg, 0,38 mmol, rendimento 88% LC-MS (ES) $m/z = 441$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm) 2,30 (s, 3H) 2,97-3,08 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,35-4,49 (m, 1H) 7,54 (dt, $J=19,20$, 7,20 Hz, 2H) 7,62-7,68 (m, 2H) 8,14 (s, 3H) 8,65 (d, $J=8,84$, 1H).

Exemplo 188



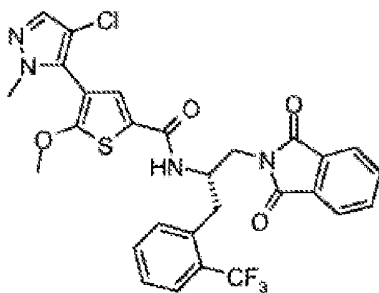
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-(2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida

a) ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-(metiloxi))-2-tiofenocarboxílico



Num reactor de tubo selado de 50 mL, adicionou-se NCS (382 mg, 2,80 mmol) em porções a 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (642 mg, 2,54 mmol) [preparado de acordo com o procedimento do Exemplo 185] em Tetra-hidrofurano (THF) (12 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida até 70°C durante 1 hora, adicionou-se 6N NaOH (10 mL, 60,0 mmol) e a mistura foi agitada a 70°C durante mais 3h. A mistura foi repartida entre CHCl₃ e H₂O e a fase aquosa tornada ácida com 6 N HCl. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ e concentrada, dando o composto em epígrafe (759 mg, 2,51 mmol, 98%.) que foi utilizado sem purificação adicional: LC-MS (ES) m/z = 273 (M+H)⁺.

b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(2-(trifluorometil)fenil]metil}etil}-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida



Num balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (85 mg, 0,31 mmol), 2-((2S)-2-amino-3[2-trifluorometil]fenil]propil)-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (119 mg, 0,31 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] e PyBrop (180 mg, 0,384 mmol) em clorofórmio (3,5 mL). Adicionou-se DIEA (270 μ L, 1,54 mmol e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (94 mg, 0,14 mmol, 45%) LC-MS (ES)m/z=603 (M+H)⁺.

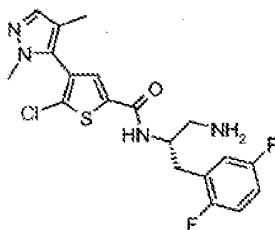
c) N-((1S)-2-amino-1-[(2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofeno carboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(2-trifluoro metil]fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida (94 mg, 0,16 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (2 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se hidrazina (35 μ L, 1,12 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL),

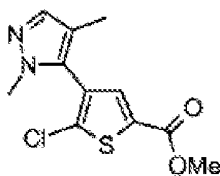
tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (27 mg, 0,05 mmol, 31%): LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,93-3,14 (m, 4H) 3,73 (s, 3H) 4,00 (s, 3H) 4,41-4,54 (m, 1H) 7,43 (t, J=7,45 Hz, 1H) 7,57 (ddd, J=14,59 Hz, 2H) 7,62-7,65 (m, 1H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,82-7,89 (m, 1H) 8,12 (s, 3H) 8,80 (d, J=9,09 Hz, 1H).

Exemplo 189



Preparação de **N**-((1S)-2-amino-1-[[2,5-(difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

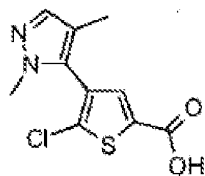
a) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Para um reactor de balão selado de 350 ml adicionou-se 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (409 mg, 1,60 mmol) [preparado de acordo com o procedimento

de Exemplo 95), 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (388 mg, 1,75 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 17] K_2CO_3 (676 mg, 4,89 mmol) e $Pd_2(dba)_3$ (153 mg, 0,17 mmol) e $Pd(PtBu_3)_2$ (32 mg, 0,06 mmol) em 1,4-Dioxano (6 mL). A reacção foi aquecida a 85°C durante 3 horas. A reacção foi repartida entre $CHCl_3/H_2O$ e o pH da camada aquosa ajustado para ~3 com 6N HCl. A camada orgânica separada foi seca com Na_2SO_4 adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna [10-65% EtOAc/ Hexanos) dando o composto em epígrafe (106 mg, 0,39 mmol, %) LC-MS (ES) $m/z=271 (M+H)^+$.

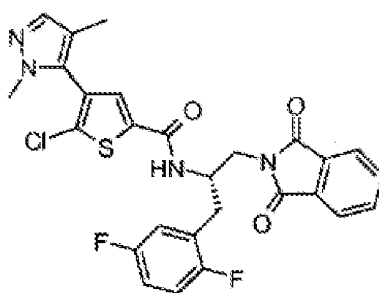
b) Ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A um balão de fundo redondo de 100 mL adicionou-se 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (106 mg, 0,39 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (2 mL). Adicionou-se lentamente 6N NaOH (2 mL, 12,00 mmol) e a mistura agitada de um dia para outro a 70°C. A mistura foi arrefecida até à temperatura ambiente, repartida entre $CHCl_3$ e H_2O e o pH da camada aquosa ajustado para ~3. As camadas foram separadas, a camada orgânica seca sobre Na_2SO_4 e concentrada dando o composto

desejado (96 mg, 0,37 mmol, 95%) LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

c) 5-cloro-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



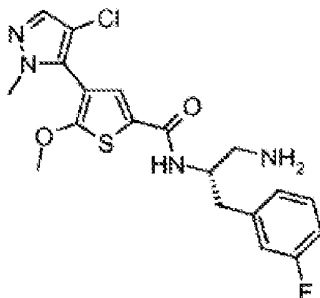
A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxílico (96 mg, 0,37 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-[2,5-difluorofenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (125 mg, 0,40 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 18] excepto substituindo por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol) a 2,6-difluoro-L-fenilalanina e PyBrop (225 mg, 0,48 mmol) em Clorofórmio (4 mL). Adicionou-se DIEA (330 μ L, 1,89 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (98 mg, 0,13 mmol, 34%) LC-MS (ES) m/z =535 (M+H)⁺.

d) N-{(1S)-2-amino-1-[(2-difluorofenil]metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Para um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 5-cloro-N-{(1S-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-tiofenocarboxamida (98 mg, 0,18 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (3 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se hidrazina (40 μ L, 1,27 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para o outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

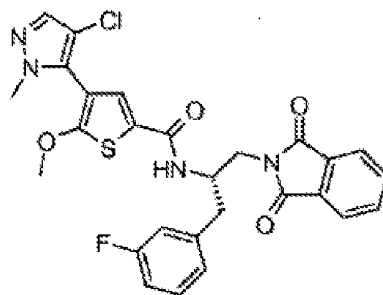
O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et_2O e concentrado que deu o sal de HCl do composto em epígrafe (52 mg, 0,10 mmol, 56%): LC-MS (ES) $m/z = 425$ ($M+H$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm) 1,94 (s, 3H) 2,87-3,09 (m, 4H) 3,69 (s, 3H) 4,42 (d, $J=6,32$ Hz, 1H) 7,10 (ddd, $J=12,00$ 8,34, 3,41 Hz, 1H) 7,20 (td, $J=9,16$ 4,67, 3,41 Hz, 1H) 7,27 (ddd, $J=8,97$ 5,56, 3,16 Hz, 1H) 7,39 (s, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,13 (s, 3H) 9,13 (d, $J=8,84$ Hz, 1H).

Exemplo 190



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[[3-fluorofenil]metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-tiofeno carboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-(fluorofenil)metil]etil}-5-(metiloxi)-2-tiofencarboxamida



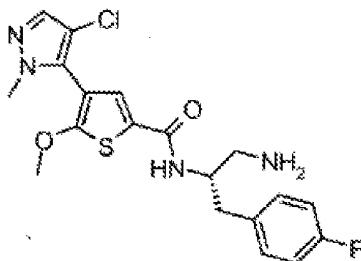
A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofenocarboxílico (220 mg, 0,81 mmol) [preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 188] 2-{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorofenil)propil]}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (281 mg, 0,90 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol) em vez de N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (472 mg, 1,0 mmol) em Clorofórmio (8 mL). Adicionou-se DIEA (710 µL, 4,07 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por

cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (281 mg, 0,51 mmol, 63%) LC-MS (ES) $m/z=553$ (M+H)⁺.

b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofeno-carboxamida

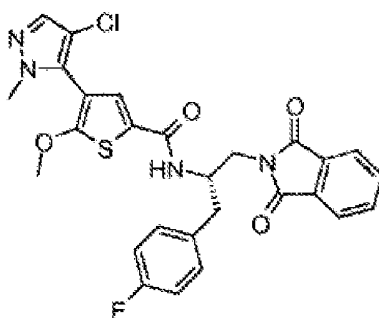
A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metiloxi-2-tiofenocarboxamida (281 mg, 0,51 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4,5 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (120 μ L, 3,82 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (206 mg, 0,38 mmol, rendimento 88% LC-MS (ES) $m/z=423$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,86-3,04 (m, 4H) 3,71 (s, 3H) 4,02 (s, 3H) 4,31-4,41 (m, 1H) 7,00-7,07 (m, 1H) 7,11 (d, J=7,58 Hz, 2H) 7,28-7,36 (m, 1H) 7,64 (s, 1H) 7,73-7,78 (m, 1H) 7,98 (s, 3H) 8,54 (s, 1H).

Exemplo 191

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-(fluorofenil)metil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofencarboxamida



A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofenocarboxílico (208 mg, 0,76 mmol) [preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 188] 2-((2S)-2-amino-3-[3-(4-fluorofenil)propil]}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (257 mg, 0,77 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] excepto substituindo por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-(fluorometil)L-fenil-L-alanina (5,03 g, 17,8 mmol) em vez

de N-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2-trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (435 mg, 0,93 mmol) em Clorofórmio (7,6 mL). Adicionou-se DIEA (670 μ L, 3,84 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (238 mg, 0,43 mmol, 56%) LC-MS(ES)m/z=553 (M+H)⁺.

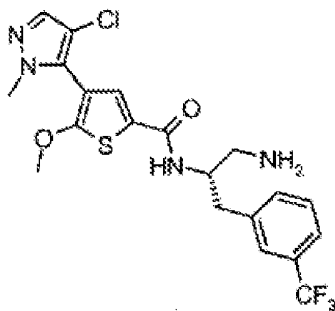
b) N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofeno-carboxamida

A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metiloxi-2-tiofenocarboxamida (238 mg, 0,43 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (95 μ L, 3,03 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe (113 mg, 0,22 mmol, rendimento 50% LC-MS(ES) m/z= 423 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,82-2,92(m, 2H) 2,93-3,03(m, 2H) 3,71(s, 3H) 4,02(s, 3H) 4,26-4,37(m, 1H) 7,11 (d, J=8,46 Hz, 2H)

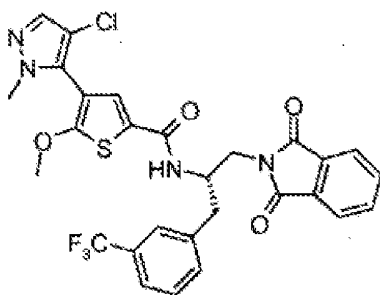
7,26-7,32 (m, 2H) 7,64 (s, 1H) 7,69-7,84 (m, 1H) 7,95 (s, 3H) 8,45-8,52 (m, 1H).

Exemplo 192



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-tiofenocarboxamida

a) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-(trifluorometil)fenil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida



A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofenocarboxílico (210 mg, 0,77 mmol) [preparada de acordo com o procedimento do Exemplo 188], 2-((2S)-2-amino-3-[3-

(trifluormetil)fenil]propil}}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (257 mg, 0,77 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] excepto substituindo por N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) em vez de N-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-trifluorometil)-L-fenilalanina e PyBrop (442 mg, 0,94 mmol) em Clorofórmio (7,6 mL). Adicionou-se DIEA (670 μ L, 3,84 mmol) e a reacção foi agitada de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (25-70% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (238 mg, 0,43 mmol, 56%) LC-MS (ES)m/z=603 (M+H)⁺.

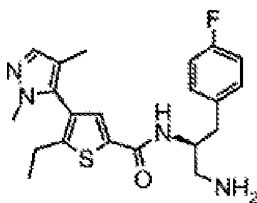
b) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metiloxi-2-tiofeno-carboxamida

A um balão de fundo redondo de 50 mL adicionou-se 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metiloxi-2-tiofenocarboxamida (203 mg, 0,34 mmol) em Tetra-hidrofurano (THF) (4 mL) e Metanol (1 mL). Adicionou-se Hidrazina (80 μ L, 2,55 mmol) e a reacção ficou em agitação de um dia para outro à temperatura ambiente. A mistura foi adsorvida em sílica gel e purificada por cromatografia em coluna (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

O composto neutro foi dissolvido em MeOH (2 mL), tratado com excesso de 2M HCl em Et₂O e concentrado dando o

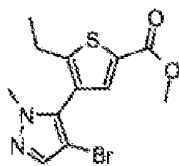
sal de HCl do composto em epígrafe (86 mg, 0,15 mmol, rendimento 44% LC-MS (ES) $m/z = 473$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm) 2,92-3,08 (m, 4H) 3,70 (s, 3H) 4,01 (s, 3H) 4,30-4,42 (m, 1H) 7,50-7,60 (m, 3H) 7,61-7,66 (m, 1H) 8,00 (s, 3H) 8,52-8,68 (m, 1H).

Experiência 218



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[4-(fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

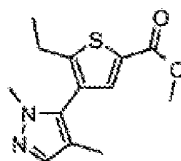
a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



A uma solução de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (600 mg, 2,40 mmol), [Preparada de acordo com o Exemplo 98] em Tetra-hidrofurano (THF) (10 mL) foi adicionada N-bromossuccinimida (512 mg, 2,88 mmol). A mistura foi agitada num tubo selado durante 2 horas a 70°C. A mistura foi depois concentrada e purificada

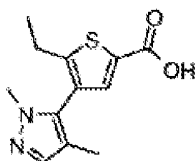
com sílica gel utilizando um gradiente 0-5% (acetato de etilo/hexano) para dar o composto em epígrafe como um sólido esbranquiçado LC-MS (ES) $m/z = 330$ $(M+H)^+$.

b) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



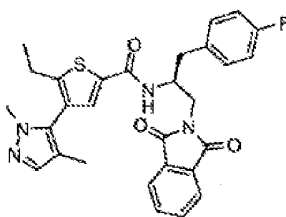
Uma solução de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (635 mg, 1,93 mmol), carbonato de potássio (1,33 mg, 9,64 mmol), $PdCl_2$ (dppf) (141 mg, 0,19 mmol) e trimetilboroxina (0,54 mL, 3,86 mmol) em N,N-dimetilformamida (3 mL) foi agitada a $110^\circ C$ num tubo selado durante 2 horas. Esta mistura reaccional foi repartida entre H_2O -DCM. A fase aquosa foi lavada varias vezes com DCM e as fases orgânicas combinadas foram secas sobre Na_2SO_4 concentrada e purificada por cromatografia em coluna (10-50% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (488 mg, 96%) como um óleo amarelo LC-MS (ES) $m/e = 265$ $(M+H)^+$.

Ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico



A uma solução de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (488 mg, 1,85 mmol) em 6N hidróxido de sódio (3,08 mL, 18,5 mmol) Tetra-hidrofurano (THF) (10 mL) foi agitada num tubo selado durante 1h a 70°C. A mistura foi arrefecida e repartida entre H₂O-DCM. Ajustou-se o pH para ~4 da fase aquosa e foi lavada várias vezes com DCM. As frações orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄ e concentradas para dar o composto em epígrafe como uma espuma amarela (448 mg, 1,79 mmol rendimento 96%) como óleo amarelo: LC-MS (ES) m/z= 251 (M+H)⁺.

d) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



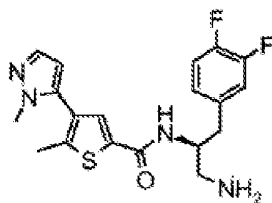
A uma solução de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (250 mg, 1,0 mmol) adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-3-[4-fluorometil]fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (313 mg, 1,05 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] e diisopropilamina (0,52 mL, 3 mmol) em DCM a 25°C e hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (746 mg, 1,6 mmol) numa porção. A

solução foi agitada durante 1h a 25°C e foi depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (sílica, 30-70% EtOAc em hexanos) para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (490 mg, 0,92 mmol rendimento 92%) como uma espuma amarela: LC-MS(ES) m/z= 531 (M+H)⁺.

e) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

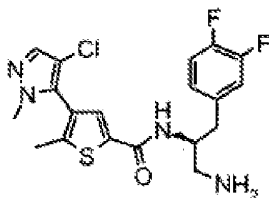
A uma solução de 4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-etil-2-tiofenocarboxamida (400 mg, 0,75 mmol) em metanol (8 mL) a 25°C adicionou-se hidrazina (0,12 mL, 3,77 mmol) gota a gota após 12h a solução foi concentrada, adsorvida em sílica e purificada por cromatografia em coluna (5%MeOH em DCM (1%NH₄OH)).

A base livre foi transferida para sal de HCl por adição de excesso de 4M HCl em dioxano (1 ml) e o resíduo em MeOH (2 mL) concentrado dando o sal de HCl do composto em epígrafe como um sólido amarelo LC-MS(ES) m/z= 401 (M+H)⁺. ¹H NMR(400 MHz, MeOD) δ ppm) 1,28(t, J=7,58,3H) 2,07(s, 3H) 2,75(m, 2H) 3,02 (d, J=6,32 ,3H) 3,22 (br. s., 2H) 3,92 (d, J=2,27 ,3H) 4,53 (br. s., 1H) 7,02 (t, J=8,59 ,2H) 7,34(m, 4H)7,80(s, 3H) 8,13-8,25(m, 1H).

Exemplo 219

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxamida

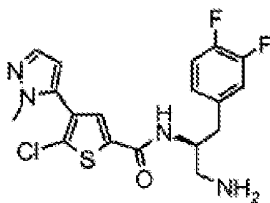
O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 103, excepto que substitui 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) $m/z = 391$ $(M+H)^+$. 1H NMR(400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,44(s, 3H) 2,91-3,02 (m, 2H) 3,16(d, $J=10,11$ Hz, 1H) 3,24(dd, $J=13,14$ 3,54 Hz, 1H) 3,82(s, 3H) 4,50 (d, $J=3,54$, 1H) 6,44 (d, $J=2,02$ 1H) 7,05-7,13 (m, 1H) 7,15-7,25 (m, 2H) 7,67-7,70 (m, 2H).

Exemplo 220

Preparação de N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 102, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil) propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) $m/z = 425$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,40(s, 3H) 2,95-3,03 (m, 2H) 3,23-3,26 (m, 2H) 3,76 (br,s, 3H) 4,96-4,52 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,55-7,77 (m, 2H),

Exemplo 221

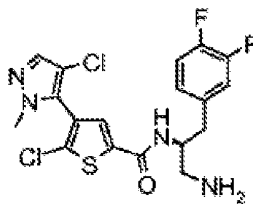


Preparação de N-[(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]-etil]-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 104, excepto que substitui por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) $m/z = 411$ (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ

ppm) 3,02 (d, J=7,33 Hz, 2H) 3,24 (d, J=6,82 Hz, 2H) 4,01 (d, J=7,58 Hz, 3H) 4,01 (d, J=7,58 Hz, 3H) 4,52 (d, J=7,07 Hz, 1H) 6,78 (d, J=11,87 Hz, 1H) 7,08-7,21 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,94-8,08 (m, 2H).

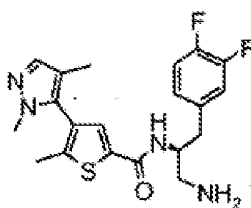
Exemplo 222



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 102, excepto que substituí 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] por 2-[(2S)-2-amino-3-ciclo-hexilpropil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) m/z= 446 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,95-3,05 (m, 2H) 3,79 (s, 3H) 4,52 (br, s, 3H) 7,08-7,21 (m, 2H), 7,60 (s, 1H) 7,83 (br. s., 1H).

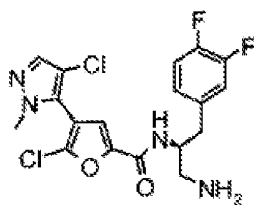
Exemplo 223



Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno carboxamida

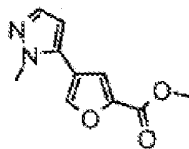
O composto em epigrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 99, excepto que substitui por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil) propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil]fenil]propil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) m/z= 405 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,09(s, 15H) 2,42 (s, 3H) 3,04(d, J=7,07 Hz, 2H) 3,27(d, J=4,80 Hz, 2H) 3,88-4,01 (m, 3H) 4,54 (br,s, 1H) 7,08-7,21 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,58 Hz, 1H) 7,92(d, J=7,58 Hz, 1H) 7,29(br. s., 1H) 8,15-8,26 (m, 1H).

Exemplo 224



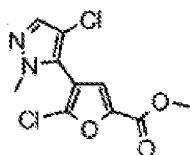
Preparação de N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

a) 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (470 mg, 2,29 mmol), carbonato de potássio (1584 mg, 11,46 mmol) 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (525 mg, 2,52 mmol) [Preparada de acordo com a preparação 7] e bis-(tri-t-butilfosfina)Paládio(0) (58,6 mg, 0,12 mmol) em 1,4-dioxano (9,55 mL) e água (1,9 mL) foi agitada a 80°C. Após 1 h, a solução foi repartida entre H₂O-DCM e a fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas e purificadas por cromatografia em coluna (30% EtOAc em hexanos) para dar o composto em epígrafe como um pó branco (124 mg, 0,60 mmol rendimento 26%) como uma espuma amarela: LC-MS(ES) m/z= 206 (M+H)⁺.

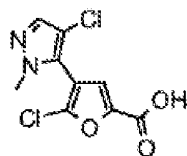
b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metilo-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



Uma solução de 4-(1-metil-1h-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (412 mg, 2,0 mmol) e N-clorossuccinamida (267 mg, 2,0 mmol) em DMF (10 mL) foi

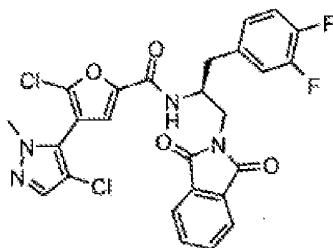
aquecida a 75°C durante 30 minutos. Um outro lote de N-clorossuccinamida (267 mg, 2,0 mmol) foi adicionado. Após 1 h, a mistura foi concentrada e purificada utilizando sílica-gel e eluindo com 0-55% acetato de etilo/hexano para dar o composto em epígrafe como um sólido branco (225 mg, 0,82 mmol rendimento 71%): LC-MS(ES) m/z= 276 (M+H)⁺.

c) Ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-5-il)-2-furan carboxílico



A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (224 mg, 0,82 mmol) em hidróxido de sódio 6N (1,36 ml, 8,2 mmol) e tetra-hidrofurano (5 ml) foi agitada a 70°C num tubo selado durante 1 h. A solução resultante foi arrefecida e depois repartida entre H₂O-DCM. A fase aquosa teve o pH ajustado para ~4 e foi lavada várias vezes com DCM. As fracções orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas para dar o composto em epígrafe (201 mg, 0,77 mmol rendimento 94%) como um óleo amarelo: LC-MS(ES) m/z= 262 (M+H)⁺.

d) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-[(3,4-difluorofenil)-1-[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-2-furanocarboxamida



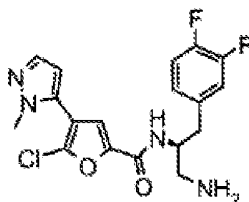
A uma solução de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,77 mmol), [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoin-dole-1,3(2H)-diona (254 mg, 0,80 mmol) e N,N-diisopropil-etilamina (0,40 mL, 2,30 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (535 mg, 1,15 mmol). A solução foi agitada durante 20 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e purificada por coluna sílica gel eluindo com gradiente, 0-50% EtOAc/hexanos) para dar um sólido espumoso esbranqui-çado (304 mg, 0,54 mmol rendimento 71%): LC-MS(ES) m/e = 560 (M+H)⁺.

e) N-[(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)methyl]etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxa-mida

A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-[(3,4-difluorofenil)-1-[1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)methyl]etil]-2-furanocarboxa-mida (304 mg, 0,54 mmol) em metanol (5 mL) a 25°C foi adicionada hidrazina (0,08 mL, 2,7 mmol). Após 12 h, a solução foi concentrada, seca sobre sílica e purificada por

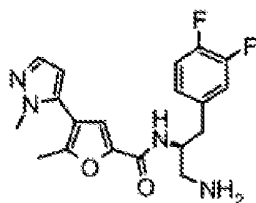
cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi convertida em sal de HCl por adição de 4M HCl em excesso em dioxano (1 mL) dando o composto em epigrafe como um solido amarelo: LC-MS(ES) m/z= 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,91-3,05 (m, 2H) 3,17-3,28 (m, 2H) 3,81(s, 3H) 4,57(d, J=9,60 Hz, 1H) 7,12 (br, s, 1H) 7,18-7,28 (m, 2H) 7,36-7,39 (m, 1H) 7,58 (s, 1H).

Exemplo 225



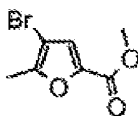
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)methyl]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido esbranquiçado de acordo com o procedimento do Exemplo 127, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (147 mg, 0,46 mmol)[preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H) -diona LC-MS(ES) m/z= 395 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,90-3,06 (m, 2H) 3,18-3,24 (m, 2H) 3,98(d, J=17,68 Hz, 3H) 4,52-4,64(m,1H) 6,67(d, J=1,77 Hz, 1H) 7,19(dd, J=10,11 8,59 Hz, 2H), 7,26(d, J=9,73 2,27 Hz, 1H) 7,51(d, J=19,96 Hz, 1H) 7,93(br. s.,1H).

Exemplo 226

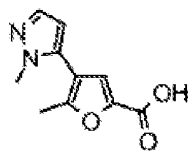
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)methyl]
etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarbo-
xamida

a) 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



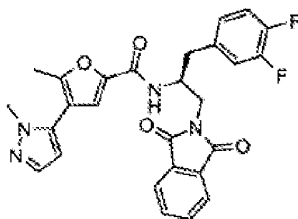
O 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (147 mg, 0,46 mmol)[preparado de acordo com o Exemplo 127] e transdiclorobis(trifenilfosfina)Paládio (II) (0,46 mg, 0,65 mmol) foram combinados em THF(50 mL) para dar uma suspensão amarela. Uma solução em THF de cloreto de metileno (11,40 mL, 22,81 mmol) foi adicionada gota a gota à temperatura ambiente. Após agitação à temperatura ambiente durante 20h, a solução foi concentrada e purificada por sílica gel e eluindo com gradiente, 0-30% EtOAc/ hexano) para dar um sólido branco (1,45 g, 6,61 mmol rendimento 51%): LC-MS(ES) m/z = 220 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



A uma solução de 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (500 mg, 2,28 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (950 mg, 4,57 mmol) [preparada de acordo com a preparação 7] e carbonato de potássio (315 mg, 2,28 mmol) em 1,4-dioxano (8 mL) e água (2,0 mL) adicionou-se bis(tri-*t*-butilfosfina)Paládio (0) (117 mg, 0,23 mmol). A mistura foi aquecida até 80°C e depois de 15h a mistura estava concentrada. O resíduo foi repartido entre DCM e água. A camada orgânica foi concentrada e dissolvida em tetra-hidrofurano (THF) (8,0 mL). A solução foi tratada com solução aquosa 6N de hidróxido de sódio (3,80 mL, 22,83 mmol) e aquecida até 75°C. 15h depois a mistura reaccional foi concentrada e repartida entre DCM e água. As fracções orgânicas foram combinadas e concentradas para dar o composto em epígrafe como um sólido amarelo (401 mg, 1,95 mmol, rendimento 85%): LC-MS(ES) $m/z = 207$ (M+H)⁺.

c) *N*-{(1*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



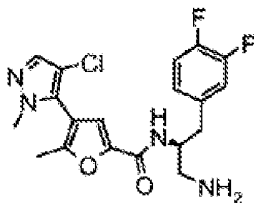
A uma solução de ácido 5-metil-4-(4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,97 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (322 mg, 1,02 mmol, [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] e N,N-diisopropiletilamina (0,51 mL, 2,91 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (678 mg, 1,46 mmol). A solução foi agitada durante 20 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e purificada por coluna sílica gel eluindo com gradiente, 0-50% EtOAc/ hexanos) para dar um sólido esponjoso esbranquiçado (181 mg, 0,36 mmol rendimento 37%): LC-MS(ES) m/e = 505 (M+H)⁺.

e) N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil] etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

A uma solução de N-{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (176 mg, 0,35 mmol) em metanol (5 mL) a 25°C adicionou-se hidrazina (0,22 mL, 0,7 mmol) gota a gota. 12 depois a solução foi concentrada colocada seca sobre sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1%

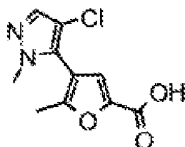
NH₄OH). A base livre foi convertida em sal de HCl por adição de 4M HCl em excesso em dioxano (1 mL) dando o composto em epigrafe como um sólido esbranquiçado: LC-MS(ES) m/z= 430 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,91-3,05 (m, 2H) 3,17-3,28 (m, 2H) 3,81 (s, 3H) 4,57 (d, J=9,60 Hz, 1H) 7,12 (br. s., 1H) 7,18-7,28 (m, 2H) 7,36-7,39 (m, 1H) 7,58 (s, 1H)

Exemplo 227



Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

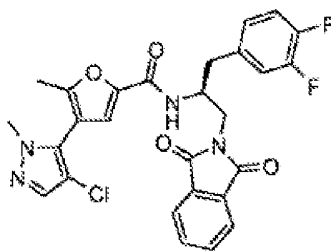
a) Ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico



A uma solução de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (150 mg, 0,73 mmol) [preparada no Exemplo 126] em THF (10 mL) foi adicionada N-clorosuccinimida (97 mg, 0,73 mmol). Após agitação a 70°C durante 20h num tubo selado, a mistura foi repartida entre

H₂O e DCM e o pH da fase aquosa foi ajustado para ~4. A fase aquosa foi lavada várias vezes com DCM e as frações orgânicas combinadas foram secas sobre Na₂SO₄, concentradas dando o composto em epígrafe como um sólido esponjoso esbranquiçado (152 mg, 0,63 mmol, rendimento 87%). LC-MS (ES) m/z = 241 (M+H)⁺.

b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida

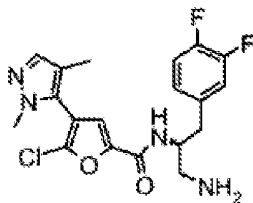


A uma solução de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (150 mg, 0,62 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (207 mg, 0,65 mmol) [preparada de acordo com o procedimento da Preparação 6] e N,N-diosopropiletilamina (0,33 mL, 1,87 mmol) em DCM (10 mL) foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (436 mg, 0,94 mmol). A solução foi agitada durante 20 h à temperatura ambiente, a mistura foi concentrada e purificada por coluna sílica gel eluindo com gradiente, 0-50% EtOAc/ hexanos) para dar uma espuma esbranquiçada (200 mg, 0,35 mmol rendimento 37%): LC-MS (ES) m/e = 539 (M+H)⁺.

c) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[3,4-difluorofenil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

A uma solução de 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)etil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida (210 mg, 0,39 mmol) em metanol (5 mL) a 25°C adicionou-se hidrazina (0,02 mL, 0,78 mmol) gota a gota. 12h depois a solução foi concentrada, colocada seca sobre sílica e purificada por cromatografia em coluna (5% MeOH em DCM (1% NH₄OH)). A base livre foi convertida em sal de HCl por adição de 4M HCl em excesso em dioxano (1 mL) dando o composto em epigrafe como um sólido esbranquiçado: LC-MS (ES) $m/z = 409 (M+H)^+$. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,38 (s, 3H) 2,98 (d, $J=9,35$ Hz, 1H) 3,01 (d, $J=5,56$ Hz, 1H) 3,23 (dd, $J=13,01$ Hz, 1H) 3,73-3,83 (m, 3H) 4,56 (d, $J=9,35$ Hz, 1H) 7,17 (s, 1H) 7,18-7,32 (m, 3H) 7,57 (s, 1H).

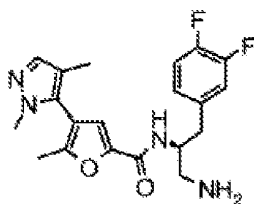
Exemplo 228



Preparação de *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[3,4-difluorofenil]etil}-etil}-5-cloro-4(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido esbranquiçado de acordo com o procedimento do Exemplo 118, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (253 mg, 0,8 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) $m/z = 409$ $(M+H)^+$ 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,05-2,15 (m, 3H) 2,91-3,07 (m, 2H) 3,16-3,26 (m, 2H) 3,91(br, s, 3H) 4,57-4,59 (m, 1H) 7,09-7,31(m, 3H) 7,51(br, s, 1H) 8,07(br. s., 1H)

Exemplo 229



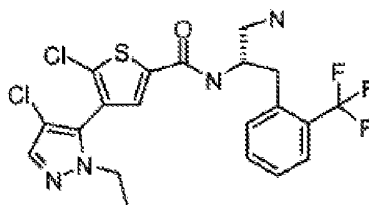
Preparação de N-((1S)-2-amino-1-[3,4-difluorofenil]metiletil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furan carboxamida

O composto em epígrafe foi preparado como um sólido amarelo de acordo com o procedimento do Exemplo 119, excepto substituindo por 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (302 mg, 0,95 mmol) [preparada de acordo com a preparação 6] em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS(ES) $m/z = 389$ $(M+H)^+$. 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm) 2,04-2,15 (m, 3H) 2,35-2,47 (m, 3H) 2,99-

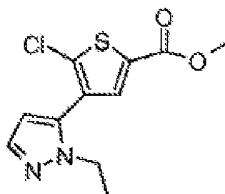
3,02 (m, 2H) 3,18-3,24 (m, 2H) 3,86-3,96 (m, 3H) 4,56-4,62 (m, 1H) 7,16-7,26 (m, 4H) 8,07 (s, 1H)

Exemplo 235

N-((1S)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

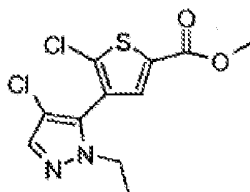


a) 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo

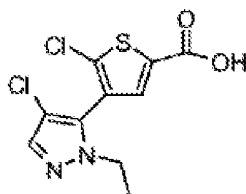


Uma solução de 4-bromo-5-cloro-2-tiofeno carboxilato de metilo (300 mg, 1,17 mmol) em THF (2 mL) adicionou-se carbonato de potássio (2M 1,76 mL, 3,52 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (86, 0,117 mmol) e 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxanaborolan-2-il)-1H-pirazole foi concentrada a vácuo e purificada em sílica (20-50% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (0,272 g, 82%) como um xarope amarelo claro LC-MS (ES) m/e = 271 (M+H)⁺.

b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxilato de metilo

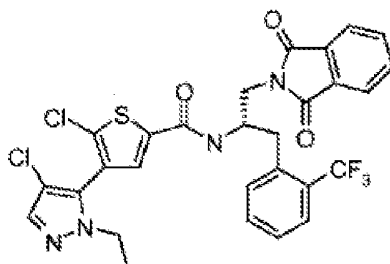


Ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



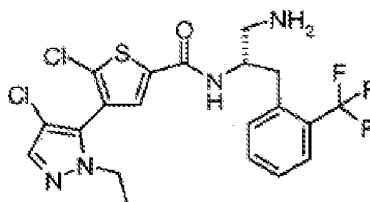
A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (260 mg, 0,85 mmol) em THF/H₂O (4 mL/1 mL) foi adicionado KOH (478 mg, 8,52 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C durante 4 h. Depois a mistura foi concentrada e diluída com H₂O, o pH foi ajustado para 3. A mistura foi extraída com DCM(5 mL x 3). As camadas orgânicas recolhidas foram concentradas sob vacuo para dar o ácido em bruto, que foi utilizado sem purificação ulterior.

d) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-2-furanocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (~0,85 mmol) em DCM (5 mL) a 25°C foi adicionado hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfônio (477 mg, 1,02 mmol) numa porção, seguida da adição de DIPEA (0,744 mL, 4,26 mmol). Após agitação durante 10 min, adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-3-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (366 mg, 1,02 mmol) foi adicionado à solução anterior. 2h depois, a solução foi concentrada e purificada em sílica (20-50% EtOAc/Hex) dando o composto em epígrafe (0,416 g, 79%) como um sólido branco LC-MS (ES) m/e= 621 (M+H)⁺.

N-((1S)-2-amino-1-([2 (trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

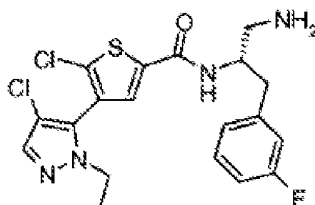


5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-trifluorometil)fenil]metil)etil)-2-tiofenocarboxamida (410 mg, 0,66 mmol) foi dissolvida em MeOH (2 mL) e foi tratada

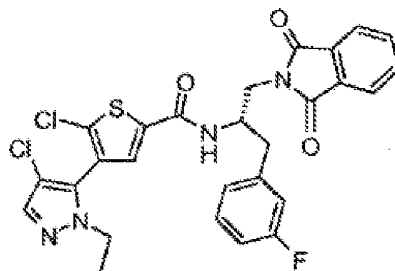
com NH_2NH_2 (1,04 mL, 33 mmol). A reacção foi agitada durante 5h a RT, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (C18 coluna: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 95-5%) para dar o sal bis-TFA do composto em epígrafe. O sal bis-TFA foi dissolvido em água e neutralizado com hidróxido de amónio. A mistura foi extraída com DCM (5 mL x3) seca sobre Na_2CO_3 e concentrada para dar a base livre do composto em epígrafe que foi dissolvido em MeOH (2 mL) e tratado com HCl (4M em dioxano, 1,6 mL). Após agitação de um dia para outro, a solução reaccional foi concentrada para dar composto em epígrafe (160 mg, 42%) como um sal di-HCl: LC-MS (ES) $m/e = 491 (\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ ppm 9,34 (J=8,8 Hz, 1H), 8,38-8,03 (m, 3H) 7,77 (s, 1H) 7,69-7,59 (m, 3H) 7,53 (dd, J=7,3 7,3 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=7,6 7,6 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H) 4,13-4,00 (m, 1H) 3,17-2,90 (m, 4H) e 1,29 (m, 3H).

Exemplo 236

N-((1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

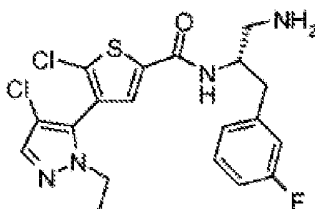


a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{ (1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[3-fluorofenil) metil]etil}-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (180 mg, 0,618 mmol) [a partir do Exemplo 235(c)] em DCM (5 mL) a 25°C adicionou-se PyBrOP numa porção, seguido da adição de DIPEA (0,54 mL, 3,09 mmol). Depois de agitar durante 10 min adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (203 mg, 0,68 mmol) numa porção. Após agitação durante 2h, a solução foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 20-50% EtOAc em hexanos) para dar composto em epigrafe (285 mg, 77%) como um sólido branco: LC-MS(ES)m/z= 571 (M+H)⁺.

b) N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

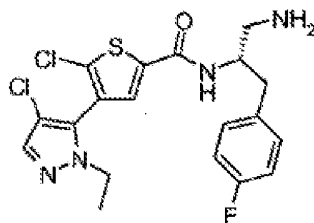


A 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil) metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (280 mg, 0,49

mmol) em MeOH (5 mL) adicionou-se NH_2NH_2 a RT (0,15 mL, 4,78 mmol). 10 h depois o solvente foi removido sob vácuo. o resíduo resultante foi dissolvido em DCM (15 mL) e lavado com H_2O (10 mL x3). À solução de DCM adicionou-se HCl (12 N, 1,0 mL). 1h depois, a fase aquosa foi separada e lavada com DCM (10 mL x3). Removeu-se a água sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe (179 mg, 67,5%) como um sólido esbranquiçado: LC-MS (ES) $m/z = 441 (\text{M}+\text{H})^+$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) δ ppm) 2,04-2,15 (m, 3H) 7,72-7,67 (m, 1H) 7,62 (s, 1H) 7,35-7,29 (m, 1H) 7,14-7,17 (m, 2H) 7,00-6,96 (m, 1H) 4,53 (m, 1H) 4,14-3,97 (m, 2H) 3,07-2,97 (m, 2H) e 1,33 (t, $J=7,1$ Hz, 3H).

Exemplo 237

N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

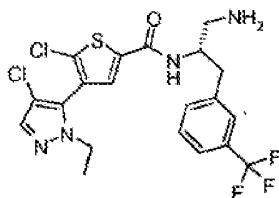


O composto em epígrafe (190 mg, 70%) foi preparado como um sólido esbranquiçado de acordo com o procedimento do Exemplo 236, excepto que substitui 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (231 mg, 0,77 mmol) em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LC-MS (ES) m/z

= 441 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm) 6,09 (s, 1H) 6,08 (s, 1H) 5,78-5,75 (m, 2H) 5,53-5,48 (m, 2H) 2,51 (m, 2H) 1,71-1,67 (m, 1H) 1,62-1,54 (m, 1H), 1,49-1,38 (m, 2H) e 0,21 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Exemplo 238

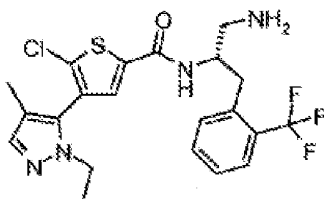
N-((1S)-2-amino-1-{[3-trifluorometil]fenil}metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



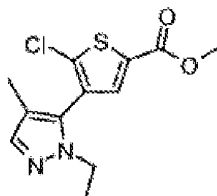
O composto em epígrafe (228 mg, 58,2%) foi preparado como um sólido esbranquiçado de acordo com o procedimento do Exemplo 236, excepto que substitui 2-[(2S)-2-amino-3-(3-trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (156 mg, 0,45 mmol) em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LC-MS(ES)m/z= 491 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm) 5,78-7,66-7,49 (m, 6H) 4,60-4,47 (m, 1H) 4,09-4,01 (m, 2H) 3,36-3,18 (m, 2H) 3,16-3,01 (m, 2H), 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3H).

Exemplo 245

N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil}metil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

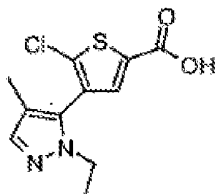


a) 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



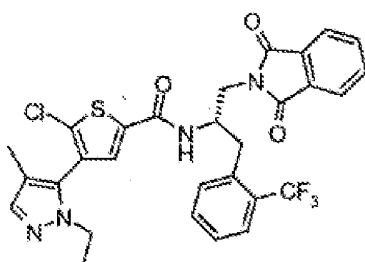
Uma mistura de 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (230 mg, 0,9 mmol), 1-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (425 mg, 1,8 mmol) PdCl₂ (dppf (65,9 mg, 0,09 mmol) em carbonato de sódio (2N aq, 1,35 mL 2,7 mmol) em THF (5 mL) foi aquecida a 70°C num tubo selado. Após 5h a mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e purificada em sílica, (40-60% EtOAc em hexanos) para dar composto em epigrafe (241 mg, 92%) como um sólido amarelo claro: LC-MS (ES) m/z = 285 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A uma solução de 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (260 mg, 0,90 mmol) em THF/H₂O (2 mL/2 mL) foi adicionado KOH (201 mg, 0,90 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C durante 4h. Após a mistura ter sido concentrada e diluída com H₂O, ajustou-se o pH para 3. A mistura foi extraída com DCM (5 mL x3). As camadas orgânicas recolhidas foram concentradas sob vácuo para dar em bruto o ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico, que foi utilizado directamente sem purificação ulterior: LC-MS(ES)m/z= 271(M+H)⁺.

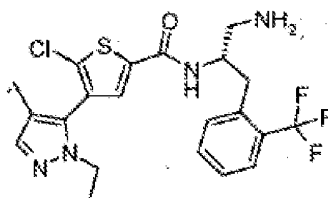
c) 5-cloro-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1-etil-4-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



Ao ácido acima em DCM(5 mL)a 25°C adicionou-se hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfónio (542 mg, 1,16 mmol) numa porção seguida de adição de DIPEA (0,16 mL, 0,90 mmol). Após 10 min, adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil]propil-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (312 mg,0,90 mmol) numa porção. Após 2h, a solução reaccional foi

concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 20-50% EtOAc em hexanos) para dar composto em epigrafe (278 mg, 49% para os dois passos) como um sólido branco: LC-MS (ES)m/z= 601 (M+H)⁺.

d) N-((1S)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

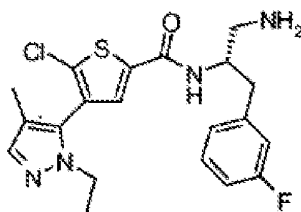


Dissolveu-se 5-cloro-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1-etil-4-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofeno-carboxamida (255 mg, 0,42 mmol) em MeOH (2 mL) e tratou-se com NH₂NH₂ (0,13 mL, 4,2 mmol). A reacção foi agitada durante 5h, concentrada e purificada por HPLC de fase reversa (C18 coluna: H₂O/CH₃CN, 95-5%) para dar o sal bis-TFA do composto em epigrafe. O sal bis-TFA foi dissolvido em água e adicionado hidróxido de amónio. A mistura foi extraída com DCM (5 mL x 3) seca sobre Na₂CO₃ e concentrada para dar a base livre do composto em epigrafe que foi dissolvido em MeOH (2 mL) e tratado com HCl (4M em dioxano, 2,1 mL). Após agitação de um dia para outro, a solução reaccional foi concentrada para dar o composto em epigrafe (160 mg, 42%) como um sólido esbranquiçado: LC-MS (ES)m/e= 471 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 7,91 (br., s, 2H)

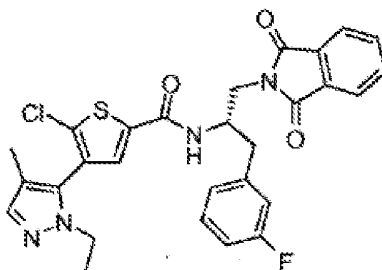
7,71 (m, 1H) 7,59m,1H) 7,53 (m, 1H), 7,44 (m, 1H),
4,65 (m,1H) 4,21 (m, 2H) 3,37-3,14 (m, 4H) 2,07 (s, 3H) e
1,40 (m, 3H) .

Exemplo 246

N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



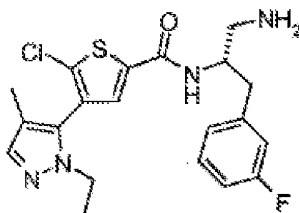
a) 5-cloro-N((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-{[3-fluorofenil]metil}etil)-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A uma solução de ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (130 mg, 0,48 mmol) [a partir do Exemplo 245(b)] em DCM (5 mL) a 25°C adicionou-se PyBrOP (250 mg, 0,54 mmol) numa porção, seguido de adição

de DIPEA (0,7 mL, 4,01 mmol). 10 min depois, adicionou-se a esta solução 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (150 mg, 0,50 mmol). 2h depois, a mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, 20-50% EtOAc em hexanos) para dar composto em epígrafe (210 mg, 79%) como um sólido branco: LC-MS (ES)m/z= 551(M+H)⁺.

b) N-[(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

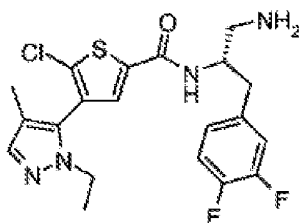


A RT, adicionou-se NH₂NH₂ (0,1 mL, 3,19 mmol) a 5-cloro-N[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (201 mg, 0,36 mmol) em MeOH (3 mL). Após 10h, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi posto em DCM (10 mL) e lavado com H₂O (10 mL x 3). À solução de DCM foi adicionado HCl (36%, 2 mL). Após 1h, a fase aquosa foi separada e lavada com DCM (10 mL x 3). A água foi removida sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe (101 mg, 53%) como um sólido esbranquiçado LC-MS (ES)m/e= 421(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 9,02(d, J=8,3 Hz, 1H) 8,08(s, 2H) 7,97 (s, 1H) 7,42(s,1H) 7,32(m, 1H), 7,15-7,09(m, 1H), 7,06-7,01(m, 1H) 4,35(m,1H)

3,95 (m, 2H) 3,05-2,98 (m, 2H) e 1,92 (s, 3H), e 1,24 (t, J=6,6 Hz, 3H).

Exemplo 247

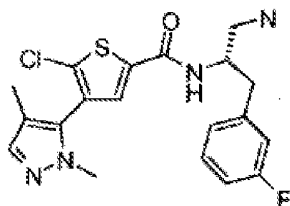
N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



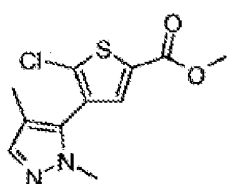
O composto em epígrafe (95 mg, 50,2%) foi preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 246, excepto que substitui por 2-[(2S)-2-amino-3-[3,4-(difluorofenil)-propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (152 mg, 0,48 mmol) em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(3-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona: LC-MS (ES) m/e = 439 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 9,10 (d, J=8,6 Hz, 1H) 8,13 (s, 2H) 8,03 (s, 1H) 7,42 (s, 1H) 7,39-7,30 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H) 4,33 (m, 1H) 3,95 (m, 2H) 3,05-2,99 (m, 2H) 2,96-2,88 (m, 2H) 1,92 e 1,24 (t, J=6,3 Hz, 3H).

Exemplo 249

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



a) 5-cloro-4(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Método A:

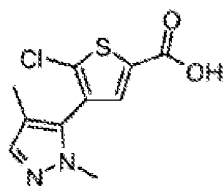
A uma solução de 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (500 mg, 1,96 mmol) foi adicionado Na_2CO_3 sol. aquosa (2N 3 mL, 6,0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (143 mg, 0,196 mmol) e 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (522 mg, 2,35 mmol). A mistura reaccional foi aquecida a 70°C num tubo selado. 2h depois, a mistura reaccional foi concentrada sob vácuo e purificada em sílica (EtOAc em hexanos 10-20%) para dar o composto em epigrafe (410 mg, 77%) como um sólido acastanhado LCMS (ES) m/z 271 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Método B:

Para um balão selado de 250 mL adicionou-se 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (10,43g, 47,0 mmol), carbonato de potássio (16,23

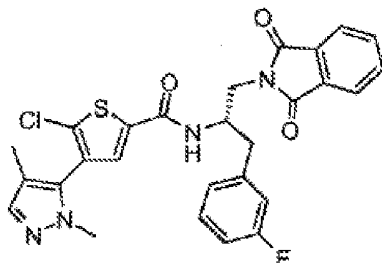
g, 117 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (10 g, 39,1 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0) (1,6 g, 3,13 mmol) em 1,4-dioxano (120 mL) e H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel ((EtOAc em hexanos 10-30%) para dar o composto em epigrafe (7,6g, 72%) como um sólido acastanhado. LCMS (ES) *m/z* 271 (M+H)⁺.

b) Ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico.



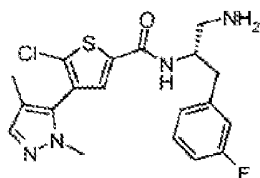
A uma solução de 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (7,6 g, 28,1 mmol) em THF/H₂O (30 mL/5 mL) adicionou-se KOH (4,72 g, 84,1 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C durante 1h. Depois a mistura foi concentrada e diluída com H₂O, o pH foi ajustado para 3. A mistura foi extraída com DCM (50 mL x 3) para dar o ácido em bruto (6,8 g, 94%), que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação ulterior: LCMS (ES) *m/z* 257 (M+H)⁺.

c) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida



Num balão de fundo redondo de 500 mL foi adicionado ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (6,8 g, 25,5 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (8,69g, 29,1 mmol), N,N-diisopropiletilamina (14 mL, 80 mmol) e Pybrop (18,52 g, 39,7 mmol) em diclorometano (DCM) (100 mL). Após a agitação a RT durante 1h, a solução reaccional foi lavada com H₂O (2x 100 mL) e a camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O produto em bruto foi adicionado a uma coluna de sílica gel sendo eluída com ((EtOAc em hexanos 1:1) para dar o composto em epigrafe (6,1 g, 42,9%) como um sólido branco. LCMS(ES)m/z 537(M+H)⁺.

d) N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



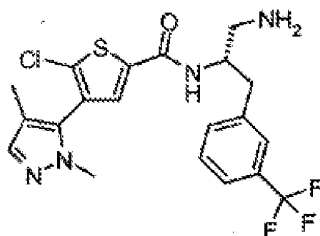
À RT, adicionou-se NH₂NH₂ (4 mL, 127 mmol) a 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(1,3-dioxo-

1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil]metil}-etil)}-2-tiofenocarboxamida (5,2 g, 9,68 mmol) em MeOH (30 mL). Após 10h, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi posto em DCM (200 mL) e lavado com H₂O (50 mL x 3).

À solução anterior de DCM foi adicionado HCl (36%, 50 mL, 600 mmol). Após 1h, a fase aquosa foi separada e lavada com DCM (50 mL x 3). A água foi removida sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe (3,8 g, 79%) como um sólido esbranquiçado LC-MS(ES)m/z 407(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 8,75(d, J=8,8 Hz, 1H) 7,88(s, 1H) 7,85(m, 1H) 7,34-7,29(m, 2H) (m, 1H), 7,15-7,09(m, 1H), 7,00-6,95(m, 1H) 4,54(m, 1H) 3,88(s, 3H) 3,26-3,18(m, 2H) 3,09-2,98(m, 2H), e 2,08(m, 23).

Exemplo 250

N-{ (1S)-2-amino-1-{ [(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

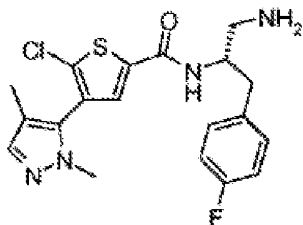


O composto em epígrafe (180 mg, 68%) foi preparado de acordo com o procedimento de Exemplo 249

excepto que substitui por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil] propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (209 mg, 0,6 mmol) em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LCMS (ES) m/e = 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 7,94 (s, 1H) 7,90 (s, 1H) 7,39-7,65-7,60 (m, 2H) 7,55-7,48 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H) 4,55 (m, 1H) 3,89 (s, 3H) 3,37-3,27 (m, 2H) 3,16-3,06 (m, 2H) e 2,08 (s, 3H).

Exemplo 251

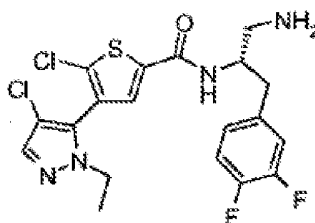
N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



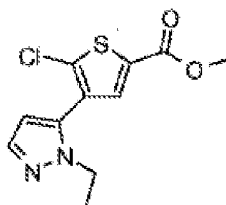
O composto em epígrafe foi preparado como um sólido branco (96 mg, 39%) de acordo com o procedimento de Exemplo 249 excepto que substitui por 2-[(2S)-2-amino-3-[4-fluorofenil]propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (594 mg, 1,96 mmol) em vez de 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona LC-MS (ES) 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 7,81 (s, 2H) 7,35-7,31 (m, 2H) 7,06-7,01 (m, 2H) 4,51 (m, 1H) 3,89 (s, 3H) 3,25-3,16 (m, 2H) 3,05-2,94 (m, 2H) e 2,07 (s, 3H).

Exemplo 258

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



a) 5-cloro-4(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo

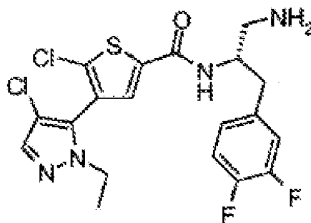


Num balão selado de 100 mL adicionou-se 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,61 g, 11,74 mmol) carbonato de potássio (3,25 g, 23,48 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (2 g, 7,83 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio(0) (0,4 g, 0,78 mmol) em 1,2-dimetoxietano (DME) (50 mL) e H₂O (10 mL). Após agitação durante 3h a 70°C, a mistura reaccional foi diluída com DCM (100 mL) e lavada com H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc em hexanos 10-30%) para dar o composto (1,8 g, 85%) como um sólido branco. LCMS (ES) *m/z* 271 (M+H)⁺.

b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxilato de metilo.

O 5-cloro-4-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofeno carboxilato de metilo (1,8 g, 6,65 mmol) e a NCS (1,3 g, 9,74 mmol) em THF (10 mL) foram aquecidos até 70°C em N₂ durante 2h. A solução reaccional foi concentrada e purificada em sílica (EtOAc /hexanos 10-30%) para dar o composto em epigrafe (1,5 g, 74%) como um xarope. LCMS (ES) *m/z* 305 (M+H)⁺.

b) *N*-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

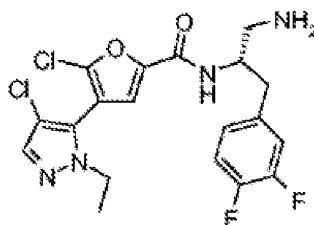


O composto em epígrafe (290 mg, 58,4%) foi preparado como um sólido esbranquiçado de acordo com o procedimento de Exemplo 236 excepto que substitui por 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-[(3,4-difluorofenil)-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-tiofenocarboxamida (526 mg, 1,662 mmol) em vez de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-[3-fluorofenil]metil]etil}-2-tiofenocarboxamida. LC-MS (ES) *m/z*

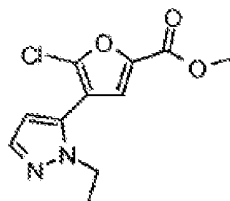
459(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 7,76(m, 1H) 7,62(s, 1H) 7,28-7,22(m, 1H) 7,20-7,10(m, 2H) 4,52(m, 1H) 4,07(m, 2H), 3,27-3,16(m, 2H) 3,05-2,94(m, 2H) e 1,34(m, 3H).

Exemplo 259

N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



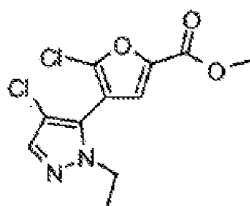
a) 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



Num balão selado de 100 mL adicionou-se 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,61 g, 11,74 mmol) carbonato de potássio (3,25 g, 23,48 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo (1,85 g, 8,33 mmol) e bis(tri-*t*-butilfosfina)paládio (0) (0,16 g, 0,31 mmol) em 1,2-Dimetoxietano (DME) (30 mL) e H₂O (5 mL). Após agitação durante 2h a 75°C, a mistura reaccional foi diluída com DCM (10 mL) e lavada com H₂O. A camada orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e concentrada. O resíduo foi

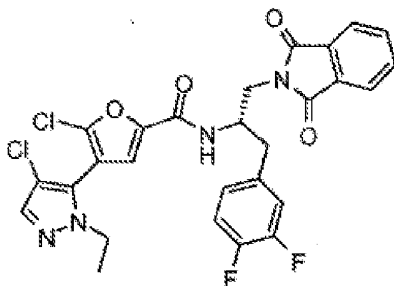
purificado em sílica gel (EtOAc em hexanos 10-30%) para dar o composto (0,8 g, 50,1%) como um sólido esbranquiçado. LCMS (ES)m/z 255 (M+H)⁺.

b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo.



Uma mistura de 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (800 mg, 3,14 mmol) e NCS (600 mg, 4,49 mmol) em THF (5 mL) foram aquecidos até 70°C num tubo selado. 2h depois, a mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexanos 10-20%) para dar o composto em epigrafe (710 mg, 78%) como um sólido branco. LCMS (ES)m/z 289 (M+H)⁺.

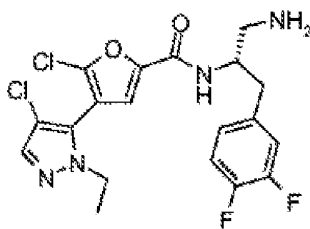
c) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-[(3,4-difluorofenil)-1-(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil}-2-furanocarboxamida



A uma solução de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (480 mg, 1,66 mmol) em THF/H₂O (5 mL/1mL) foi adicionado KOH (460 mg, 8,20 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C durante 4h. Depois a mistura foi concentrada e diluída com H₂O (2 mL), o pH ajustado até 3. A mistura foi extraída com DCM (10 mL x 3). As camadas orgânicas foram concentradas sob vácuo para dar um ácido em bruto (420 mg, 92%), que foi utilizado directamente sem purificação adicional: LCMS (ES)m/z 275 (M+H)⁺.

Ao ácido acima (400 mg) em DCM (5 mL) a 25°C adicionou-se PyBrOP (881 mg, 1,89 mmol) numa porção, seguindo-se a adição de DIPEA (1,5 mL, 8,59 mmol). 10 min depois adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (506 mg, 1,60 mmol). 2h depois a mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexanos 30-50%) para dar o composto em epígrafe (655 mg, 79%) como um sólido branco. LCMS (ES)m/z 573 (M+H)⁺.

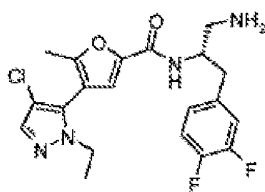
c) N-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida



A RT, adicionou-se NH_2NH_2 (0,5 mL, 15,93 mmol) a 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1*S*)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-2-furanocarboxamida (610 mg, 1,06 mmol) em MeOH (5 mL). Após 10h, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi posto em DCM (20 mL) e lavado com H_2O (20 mL x 3).

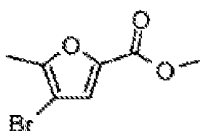
À solução de DCM foi adicionado HCl (36%, 10 mL, 120 mmol). Após 1h, a fase aquosa foi separada e lavada com DCM (30 mL x 3). A água foi removida sob alto vácuo para dar o composto em epígrafe (410 mg, 87%) como um sólido esbranquiçado LC-MS (ES) m/z 443 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_4\text{-MeOD}$) δ ppm 7,61 (s, 1H) 7,36 (s, 1H) 7,29-7,10 (m, 3H) 4,57 (m, 1H), 4,09 (q, $J=7,3$ Hz, 2H) 3,27-3,23 (m, 1H) 3,20-3,14 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 1H) 1,36 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

Exemplo 328



N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

a) 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



A uma solução de 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (4,5 mg, 15,85 mmol) e CLORETO DE BIS(TRIFENILFOSFINA) PALÁDIO(II) (0,38 g, 0,541 mmol) em THF a RT (100 mL) adicionou-se cloro(metil)zinco (15 mL, 30 mmol) gota a gota. Após agitação durante 10h, a reação foi extinta com NH_4Cl (sat'd) (50 mL). A mistura foi extraída com EtOAc (50 mL x 3), e as camadas orgânicas recolhidas foram secas sobre MgSO_4 . O solvente foi removido a vácuo e o resíduo resultante foi purificado por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexanos 10-20%) para dar o composto em epigrafe (2,5 g, 72%) como um sólido branco. LCMS(ES)m/z 220 (M+H)⁺.

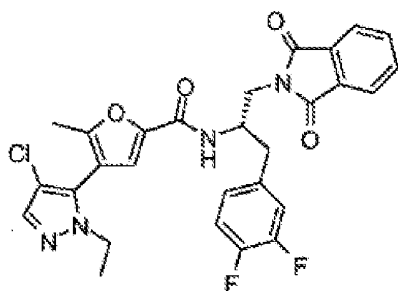
b) 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo

Num balão selado de 100 mL adicionou-se 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazole (2,2 g, 9,91 mmol) carbonato de potássio (2,84 g, 20,54 mmol), 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,5 g, 6,85 mmol) e BIS(TRI-T-BUTILFOSFINA) PALÁDIO(0) (0,175 g, 0,34 mmol) em 1,2-Dimetoxietano (6 mL) e H_2O (1 mL). Após agitação durante 2h a 72°C, a mistura reaccional foi diluída com DCM (50 mL) e lavada com H_2O . A camada orgânica foi seca com Na_2SO_4 , filtrada e concentrada. O resíduo foi purificado em sílica gel (EtOAc em hexanos 10-30%) para dar o composto (1,1 g, 68,6%) como um sólido esbranquiçado. LCMS(ES)m/z 235 (M+H)⁺.

c) 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furan carboxilato de metilo

Uma mistura de 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 4,06 mmol) e NCS (650 mg, 4,87 mmol) em THF (10 mL) foram aquecidos até 70°C num tubo selado. 2h depois, a mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc /hexanos 10-20%) para dar o composto em epígrafe (970 mg, 89%) como um sólido branco. LCMS(ES)m/z 269(M+H)⁺.

d) 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2H-isoindol-2-il)metil)etil]-5-metil-2-furanocarboxamida

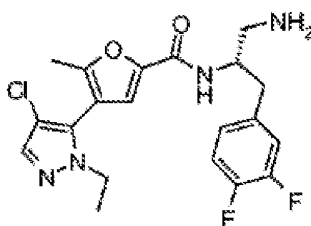


A uma solução de 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (500 mg, 1,86 mmol) em THF/H₂O (5 mL/1 mL) adicionou-se KOH (500 mg, 8,91 mmol). A mistura reaccional foi aquecida até 50°C durante 4h. A mistura foi concentrada e diluída com H₂O (2 mL) e o

pH foi ajustado para 3. As camadas orgânicas foram concentradas sob vácuo para dar o ácido em bruto (460 mg, 97%), que foi utilizado directamente no passo seguinte sem purificação ulterior: LCMS (ES)m/z 255 (M+H)⁺.

Ao ácido acima (221 mg, 0,869 mmol) em DCM (5 mL) a 25°C adicionou-se PyBrOP (480 mg, 1,03 mmol) numa porção, seguindo-se a adição de DIPEA (1,0 mL, 5,73 mmol). 10 min depois adicionou-se 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-diona (250 mg, 0,79 mmol). 1h depois a mistura reaccional foi concentrada e purificada por cromatografia em coluna (sílica, EtOAc/hexanos 30-50%) para dar o composto em epígrafe (401 mg, 92%) como um sólido branco. LCMS (ES)m/z 553 (M+H)⁺.

e) *N*-{(1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida



A RT, adicionou-se NH₂NH₂ (0,5 mL, 15,93 mmol) a 4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-*N*-{(1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-di-hidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-5-metil-2-furanocarboxamida (260 mg, 0,47 mmol) em MeOH (5 mL). Após 48h, o solvente foi removido sob vácuo. O resíduo resultante foi posto em DCM (20 mL) e lavado com

H₂O (20 mL x 3).

À solução de DCM foi adicionado HCl (36%, 10 mL, 120 mmol). Após 1h, a fase aquosa foi separada e lavada com DCM (30 mL x 3). A água foi removida sob alto vácuo para dar o composto em epigrafe (140 mg, 69,7%) como um sólido esbranquiçado LC-MS (ES)m/z 423 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, d₄-MeOD) δ ppm 7,59(s, 1H) 7,27-7,16(m, 3H) 7,13-7,08(m, 1H) 4,56(m, 1H), 4,06(q, J=7,3 Hz, 2H) 3,26-3,22(m, 1H) 3,17-3,11(m, 1H), 3,05-3,00(m, 1H) 2,97-2,91(m, 1H) 2,36(s, 3H) e 1,33(t, J=7,3 Hz, 3H).

Exemplo 329-Composição de Cápsulas

Uma forma de dosagem oral para administração da presente invenção é produzida pelo preenchimento de uma cápsula de gelatina dura de duas peças com as ingredientes nas proporções ilustradas na Tabela I, abaixo.

Tabela I

INGREDIENTES	QUANTIDADES
N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (Composto de Exemplo de Referência 1)	25 mg
Lactose	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de Magnésio	4 mg

Exemplo 330-Composição Parentérica Injectável

Uma forma injectável para administração da presente invenção é produzida por agitação de 1,5% em peso de N-[2-amino-1-(feniletil)-5(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida(Composto de Exemplo de Referência 2) em 10% em volume de propilenoglicol em água.

Exemplo 331-Composição de Comprimido

A sacarose, o sulfato de cálcio dihidratado e um inibidor de AKT estão apresentados na Tabela II a seguir, são misturados e granulados com uma solução de gelatina 10%. Os grânulos molhados foram verificados, secos, misturados com amido, talco, e ácido esteárico; verificados e prensados num comprimido.

INGREDIENTES	QUANTIDADES
N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida(Composto de Exemplo de Referência 3)	20 mg
Sulfato de cálcio dihidratado	30 mg
Sacarose	4 mg
Amido	2 mg
Talco	1 mg
Ácido esteárico	0,5 mg

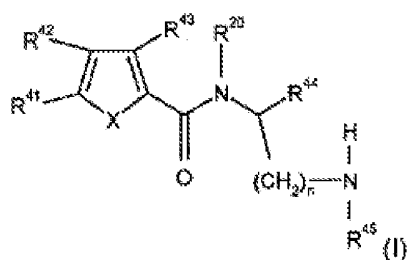
Enquanto as formas de realização da invenção preferidas estão ilustradas pelas acima apresentadas, é

entendido que a invenção não está limitada às instruções precisas aqui descritas e que o direito de todas modificações que estejam no âmbito das reivindicações seguintes está reservado.

Lisboa, 22 de setembro de 2014

REIVINDICAÇÕES

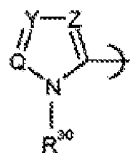
1. Composto de Fórmula (I)



em que

R^{41} é seleccionado a partir de cloro, etilo, metilo e metóxi

R^{42} é



em que Q é azoto, Y é $-CH_2-$ e Z é $-C(R^{48})-$, e

R^{30} é seleccionado a partir de metilo e etilo,

em que R^{48} é seleccionado a partir de: hidrogénio, metilo, cloro e bromo;

R^{43} é hidrogénio;

R^{44} é $-CH_2$ -fenilo em que fenilo é substituído por um ou dois substituintes seleccionados a partir de flúor e trifluorometilo;

R^{45} é hidrogénio

R^{20} é hidrogénio;

X é seleccionado a partir de O e S e
n é 1;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. Composto da reivindicação 1 seleccionado a
partir de:

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-
cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-
(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno-
carboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-
(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno-
carboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-
cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofeno-
carboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-4-
(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofeno-
carboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-
metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-
cloro-4-(1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil]fenil]metil}etil)-5-
cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-
metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-etil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil}etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[4-fluorofenil]metil}etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-6-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-(metiloxi)-4-(metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1S)-2-amino-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil}-4-(cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metiloxi)-2-tiofeno carboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-(cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofeno-carboxamida;

N{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;

N{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro 4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-metil-4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[2-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[3-(fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3-(trifluorometil)fenil]metil}etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-1-etil-1*H*-pirazol-5-il)-5-metil-furanocarboxamida;
e/ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composto de reivindicação 1 seleccionado a partir de:

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-furanocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-[3-fluorofenil)metil]etil}-4-(4-cloro-4-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3,4-(difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida
N-{(1*S*)-2-amino-1-{[3,4-(difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

4. Composto da reivindicação 1 que é:

N-{(1*S*)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-tiofenocarboxamida
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável

5. Composto da reivindicação 1 que é:

N-((1*S*)-2-amino-1-{[3,4-(difluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
ou um seu sal farmaceuticamente aceitável

6. Composto de acordo com as reivindicações de 1 até 5, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável para utilizar em terapia.

7. Utilização de um composto definido em qualquer das reivindicações de 1 até 5 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, no fabrico de um medicamento para tratar ou minorar a gravidade de uma doença ou estado patológico seleccionado a partir de cancro e artrite.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 7 em que o referido cancro é seleccionado a partir de (gliomas) no cérebro, glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, cancro da mama e cancro da mama inflamatório, Tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rhabdomiosarcoma, ependimoma, medulablastoma, cancro do cólon, da cabeça e do pescoço, do rim, do pulmão, do fígado, o melanoma, cancro ovariano, pancreático, sarcoma, osteossarcoma, tumor de células gigantes do osso, cancro da tiroide, leucemia de células T linfoblástica, leucemia mieloide, leucemia mieloide Crónica, leucemia de células capilares, leucemia de tri-coleucócitos, leucemia linfoblástica aguda, Plasmacitoma,

leucemia de células grandes imunoblásticas, leucemia de células do manto, mieloma múltiplo, leucemia megacariocítica aguda, o mieloma múltiplo Megacarioblástico, leucemia múltipla, leucemia promielocítica, Eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de hodgkins, linfoma de não-hodgkins, linfoma de células T linfoblásticas, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, cancro da vesícula, cancro urotelial, cancro do pulmão, cancro da vulva, cancro da cancro da cervical, cancro do endométrio, cancro renal, cancro do esófago, mesotelioma, cancro da glândula salivar, cancro hepatobiliar, cancro gástrico, cancro da nasofaringe cancro bucal, cancro da boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) e cancro testicular.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 8 em que o referido cancro é seleccionado a partir de: (gliomas) no cérebro, glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, doença de Cowden, doença de Lhermitte-Duclos, cancro da mama, cancro do cólon, cancro da cabeça e do pescoço, cancro do rim, cancro do pulmão, cancro do fígado, cancro do ovário, cancro do pâncreas, cancro da próstata, cancro da tiróide, melanoma, e sarcoma.

10. Composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 até 5, ou seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

11. Composição farmacêutica de acordo com a

reivindicação 10 que ainda compreende pelo menos um agente antineoplásico.

12. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 11 em que pelo menos um agente antineoplásico é seleccionado a partir do grupo que consiste essencialmente em agentes anti-microtúbulos, complexos de coordenação de platina, agentes de alquilação, agentes antibióticos, inibidores da topoisomerase II, inibidores da topoisomerase I, hormonas e análogos hormonais, anti-metabolitos, inibidores da via de transdução de sinal; inibidores de angiogénese da tirosina quinase do tipo não-receptor; agentes imunoterapêuticos, agentes pro-apoptóticos e inibidores de sinalização do ciclo celular.

Lisboa, 22 de janeiro de 2014

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citada pelo requerente destina-se apenas a esclarecer o leitor. Não faz parte do documento da patente europeia. Embora se tenha tomado o maior cuidado a compilar as referências, erros ou omissões não podem ser excluídos e o GEP declina qualquer responsabilidade a este respeito.

Documentos de patentes citados na descrição

- US 6063923 A
- US 5342947 A
- US 5559235 A
- US 5491237 A
- US 97721797 A
- US 5681835 A
- US 5877219 A
- US 6207716 B
- US 6268391 B

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- LIU et al. *Current Opin. Pharmacology*, 2003, vol. 3, 317-22
- ADAMS et al. *Science*, 1998, vol. 281, 1322-1326
- THORNBERRY et al. *Science*, 1998, vol. 281, 1312-1316
- KULIK et al. *Mol. Cell. Biol.*, 1997, vol. 17, 1595-1606
- FRANKE et al. *Cell*, 1997, vol. 88, 435-437
- KAUFFMANN-ZEH et al. *Nature*, 1997, vol. 385, 544-548
- HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 275, 628-630
- DUDEK et al. *Science*, 1997, vol. 275, 661-665
- FRANKE et al. *Cell*, 1995, vol. 81, 727-736
- HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 277, 534
- DOWNWARD. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 1998, vol. 10, 262-267
- ALESSI et al. *EMBO J.*, 1996, vol. 15, 6541-6551
- J. Q. CHEUNG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1992, vol. 89, 9267-9271
- J. Q. CHEUNG et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1996, vol. 93, 3636-3641
- NAKATANI et al. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, 21528-21532
- BELLACOSA et al. *Int. J. Cancer*, 1995, vol. 64, 280-285
- SUN et al. *Am. J. Pathol.*, 2001, vol. 159, 431-7
- LI et al. *Science*, 1997, vol. 275, 1943-1947
- STAMBOLIC et al. *Cell*, 1998, vol. 95, 29-39
- SUN et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1999, vol. 96, 6199-6204
- LIAW et al. *Nature Genetics*, 1997, vol. 16, 64-67
- GULDBERG et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 3660-3663
- RISINGER et al. *Cancer Research*, 1997, vol. 57, 4736-4738
- B.A. HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 275, 628-630
- B.A. HEMMINGS. *Science*, 1997, vol. 276, 534
- J. DOWNWARD. *Science*, 1998, vol. 279, 673-674
- D. R. ALESSI et al. *EMBO J.*, 1996, vol. 15, 6541-6551
- R. MEIER et al. *J. Biol. Chem.*, 1997, vol. 272, 30491-30497
- *Biochem. J.*, 2003, vol. 375 (2), 255
- WILLIAMS et al. *Curr. Biol.*, 2000, vol. 10, 439-448
- MAEHAMA, T. et al. *Annual Review of Biochemistry*, 2001, vol. 70, 247
- PARSONS, R. ; SIMPSON, L. *Methods in Molecular Biology* (Totowa, NJ, United States), 222. *Tumor Suppressor Genes*, 2003, vol. 1, 147
- BACKMAN, S. et al. *Current Opinion in Neurobiology*, 2002, vol. 12 (5), 516
- STAAL. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1987, vol. 84, 5034-7
- STAL et al. *Breast Cancer Res.*, 2003, vol. 5, R37-R44
- *Synthesis*, 1981, 1-28
- GREENE. *Protective Groups in Organic Synthesis*. Wiley-Interscience
- SCHLOSSER. *Organometallics in Synthesis*. Wiley and sons
- *Cancer Principles and Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 15 February 2001
- WANI et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, vol. 93, 2325
- SCHIFF et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1980, vol. 77, 1561-1565
- SCHIFF et al. *Nature*, 1979, vol. 277, 665-667

- KUMAR, J. *Biol. Chem.*, 1981, vol. 256, 10435-10441
- D. G. I. KINGSTON et al. *Studies in Organic Chemistry*, vol. 26
- New trends in Natural Products Chemistry 1986. Elsevier, 1986, 219-235
- MARKMAN et al. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 1991, vol. 64, 583
- MCGUIRE et al. *Ann. Intern. Med.*, 1989, vol. 111, 273
- HOLMES et al. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1991, vol. 83, 1797
- EINZIG, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, vol. 20, 46 [0042]
- FORASTIRE, *Sem. Oncol.*, 1990, vol. 20, 56
- WOO, *Nature*, 1994, vol. 368, 750
- IGNOFF, R.J. *Cancer Chemotherapy Pocket Guide*, 1998
- KEARNS, C.M. *Seminars in Oncology*, 1995, vol. 3 (6), 16-23
- KATH, JOHN C. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, vol. 10 (6), 803-818
- SHAWVER et al. *DDT*, February 1997, vol. 2 (2)
- Growth factor receptors as targets. LOFTS, F. J. et al. *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*. CRC press, 1994
- SINH, S. ; COREY, S.J. *Journal of Hematology and Stem Cell Research*, 1999, vol. 8 (5), 465-80
- BOLEN, J.B. ; BRUGGE, J.S. *Annual review of Immunology*, 1997, vol. 15, 371-404
- SMITHGALL, T.E. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 1995, vol. 34 (3), 125-32
- YAMAMOTO, T. ; TAYA, S. ; KAIBUCHI, K. *Journal of Biochemistry*, 1999, vol. 126 (5), 799-803
- BRODT, P. ; SAMANI, A. ; NAVAB, R. *Biochemical Pharmacology*, 2000, vol. 60, 1101-1107
- MASSAGUE, J. ; WEIS-GARCIA, F. *Cancer Surveys*, 1996, vol. 27, 41-64
- PHILIP, P.A. ; HARRIS, A.L. *Cancer Treatment and Research*, 1995, vol. 78, 3-27
- LACKEY, K. et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 2000, 223-226
- MARTINEZ-LACACI, L. et al. *Int. J. Cancer*, 2000, vol. 88 (1), 44-52
- ABRAHAM, R.T. *Current Opinion in Immunology*, 1996, vol. 8 (3), 412-8
- CANMAN, C.E. ; LIM, D.S. *Oncogene*, 1998, vol. 17 (25), 3301-3308
- JACKSON, S.P. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 1997, vol. 29 (7), 935-8
- ZHONG, H. et al. *Cancer res.*, 2000, vol. 60 (6), 1541-1545
- POWIS, G. ; KOZIKOWSKI A. *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*. CRC press, 1994
- SCHAROVSKY, O.G. ; ROZADOS, V.R. ; GERVA-SONI, S.I. ; MATAR, P. *Journal of Biomedical Science*, 2000, vol. 7 (4), 292-8
- ASHBY, M.N. *Current Opinion in Lipidology*, 1999, vol. 9 (2), 99-102
- *Biochim. Biophys. Acta*, 1989, vol. 1423 (3), 19-30
- GREEN, M.C. et al. *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors. Cancer Treat. Rev.*, 2000, vol. 26 (4), 269-286
- Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases. *Breast Cancer Res.*, 2000, vol. 2 (3), 176-183
- BREKKEN, R.A. et al. *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice. Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 5117-5124
- BRUNS CJ et al. *Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 2926-2935
- SCHREIBER AB ; WINKLER ME ; DERYNCK R. *Science*, 1986, vol. 232, 1250-1253
- YEN L et al. *Oncogene*, 2000, vol. 19, 3460-3469
- REILLY RT et al. *Cancer Res.*, 2000, vol. 60, 3569-3576
- CHEN Y ; HU D ; ELING DJ ; ROBBINS J ; KIPPS TJ. *Cancer Res.*, 1998, vol. 58, 1965-1971
- WATER JS et al. *J. Clin. Oncol.*, 2000, vol. 18, 1812-1823
- KITADA S et al. *Antisense Res. Dev.*, 1994, vol. 4, 71-79
- ROSANIA et al. *Exp. Opin. Ther. Patents*, 2000, vol. 10 (2), 215-230
- KLIPPEL et al. *Molecular and Cellular Biology*, 1998, vol. 18, 5699
- *J. Heterocyclic Chem.*, 2004, vol. 41, 931
- EFFENBERGER, F. et al. *J. Org. Chem.*, 1984, vol. 49 (24), 4687