República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0918174-1 A2

BRPI0918174A2

(22) Data do Depósito: 08/09/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 18/03/2010

(54) Título: COMPOSTO QUE APRESENTA ATIVIDADE CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV), SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO

(51) Int. Cl.: C07D 307/84; C07D 405/04; C07D 405/10; C07D 405/12; C07D 407/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 11/09/2008 US 61/096,005.

(71) Depositante(es): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY.

(72) Inventor(es): KAP-SUN YEUNG; KYLE E. PARCELLA; JOHN A. BENDER; BRETT R. BENO; KATHARINE A. GRANTE-YOUNG; YING HAN; PIYASENA HEWAWASAM; JOHN F. KADOW; ANDREW NICKEL.

(86) Pedido PCT: PCT US2009056166 de 08/09/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/030592 de 18/03/2010

(85) Data da Fase Nacional: 11/03/2011

(57) Resumo: COMPOSTOS PARA O TRATAMENTO DE HEPA-TITE C A invenção provê compostos de fórmula 1, incluindo seus sais, 5 bem como composições e métodos de uso dos compostos. Os compostos têm atividade contra o vírus da hepatite C (HCV) e podem ser úteis em tra-tamento daqueles infectados com HCV.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMPOSTO QUE APRESENTA ATIVIDADE CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV), SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO".**

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

O presente pedido reivindica o benefício do pedido de patente provisório U.S. Nº de série 61/096.005 depositado em 11 de setembro de 2008.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A invenção refere-se em geral aos novos compostos de Fórmula I, incluindo seus sais, que têm atividade contra o vírus da hepatite C (HCV) (*Hepatitis C Virus*) e são úteis no tratamento daqueles infectados com HCV. A invenção refere-se também a composições e métodos de uso desses compostos.

O vírus da hepatite C (HCV) é um grande patógeno humano, infectando uma estimativa de 170 milhões de pessoas em todo o mundo – mais ou menos cinco vezes o número de infectados pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1. Uma fração substancial desses indivíduos infectados por HCV desenvolve doença do fígado progressiva séria, incluindo cirrose e carcinoma hepatocelular (Lauer, G.M. e outros, *N. Engl. J. Med.*, 345:41-52 (2001)).

O HCV é um vírus de RNA de filamento positivo. Com base em uma comparação da sequência de aminoácido deduzida e da similaridade extensiva na região não traduzida 5', HCV foi classificado como um gênero separado na família *Flaviviridae*. Todos os membros da família *Flaviviridae* têm vírions envelopados que contêm um genoma de RNA de filamento positivo codificando todas as proteínas específicas de vírus conhecidas através de tradução de uma estrutura de leitura aberta única, sem interrupção.

Heterogeneidade considerável é encontrada dentro do nucleotídeo e sequência de aminoácido codificada em todo o genoma do HCV. Pelo menos seis genótipos principais foram caracterizados, e mais de 50 subtipos foram descritos. Os genótipos principais de HCV diferem em sua distribuição em todo o mundo, e a significância clínica da heterogeneidade genética do HCV permanece elusiva apesar de vários estudos do possível

efeito de genótipos sobre patogênese e terapia.

O genoma de RNA do HCV de filamento simples é de aproximadamente 9500 nucleotídeos de comprimento e tem uma estrutura de leitura aberta (ORF) (*Open Reading Frame*) única codificando uma poliproteína grande única de cerca de 3000 aminoácidos. Em células infectadas, esta poliproteína é clivada em sítios múltiplos através de proteases celular e viral para produzir as proteínas estrutural e não estrutural (NS) (*Non-structural*). No caso de HCV, a geração de proteínas não estruturais maduras (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5b) é realizada por duas proteases virais. A primeira é acreditada ser uma metaloprotease e cliva na junção NS2-NS3; a segunda é uma serina protease contida dentro da região N-terminal de NS3 (também referida como protease NS3) e faz a mediação de todas as clivagens subsequentes a jusante de NS3, ambos em *cis*, no sítio de clivagem NS3-NS4A, e em *trans*, para os sítios NS4A-NS4B, NS4B-NS5A, NS5A-NS5B restantes. A proteína NS4A parece servir funções múltiplas, agindo como um cofator para a protease NS3 e possivelmente auxiliando na localização na membrana de NS3 e outros componentes de replicase viral. A formação do complexo da proteína NS3 com NS4 parece necessária para os eventos de processamento, aumentando a eficiência proteolítica em todos os sítios. A proteína NS3 também exibe atividades de nucleosídeo trifosfatase e RNA helicases. NS5B (também referida como HCV polimerase) é uma polimerase de RNA dependente de RNA que está envolvida na replicação de HCV. A proteína NS5B de HCV é descrita em "Structural Analysis of the Hepatitis C Virus RNA Polymerase in Complex with Ribonucleotides" (Bressanelli, S. e outros, *J. Virol.,* 3482-3492 (2002); de Defrancesco e outros, *Clinics in Liver Disease*, 7:211-242 (2003)).

Atualmente, a terapia para HCV mais eficaz emprega uma combinação de alfa-interferon e ribavirin, levando à eficácia sustentada em 40% de pacientes (Poynard, T. e outros, *Lancet*, 352:1426-1432 (1998)). Resultados clínicos recentes demonstram que o alfa-interferon peguilado é superior a alfa-interferons não modificados como monoterapia (Zeuzem, S. e outros, *N. Engl. J. Med.*, 343:1666-1672 (2000)). No entanto, mesmo com regimes

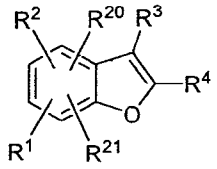
terapêuticos experimentais envolvendo combinações de alfa-interferon peguilado e ribavirin, uma fração substancial de pacientes não tem uma redução sustentada em carga viral. Desta maneira, há uma necessidade clara e importante de desenvolver agentes terapêuticos eficazes para tratamento de infecção por HCV.

HCV-796, um inibidor de NS5B de HCV, mostrou uma habilidade em reduzir os níveis de RNA de HCV em pacientes. Os níveis de RNA viral diminuíram transientemente e então se recuperaram durante dosagem quando tratamento era com o composto como um agente único, mas os níveis caíram mais robustamente quando combinado com o padrão de tratamento que é uma forma de interferon e ribavirin. O desenvolvimento deste composto foi suspenso devido à toxidez hepática observada durante dosagem prolongada dos regimes de combinação. A Patente U.S. No. 7.265.152 e o pedido de patente PCT correspondente WO 2004/041201 A2 descrevem compostos da classe HCV-796.

A invenção provê vantagens técnicas, por exemplo, os compostos são novos e são eficazes contra hepatite C. Ainda, os compostos proveem vantagens para usos farmacêuticos, por exemplo, com relação a um ou mais de seus mecanismos de ação, ligação, eficácia de inibição, seletividade alvo, solubilidade, perfis de segurança ou biodisponibilidade.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

Um aspecto da invenção é um composto de fórmula I



I

R^1 é R^5R^6N; alcóxi; (alcoxicarbonilamino)alcóxi; (alquilfenil)alcóxi; (carboxi)alquenila; (alcoxicarbonil)alquenila; (benziloxicarbonil)alquenila; ((N-dimetilbenzil)aminocarbonil)alquenila; ou fenila onde a dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, alcoxialquilóxi, benzilóxi, tetra-

hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfonila, (carboxi)alquenila, (alcoxicarbonil)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, alquilsulfamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidroxialquila; alcoxialquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alquilamino; dialquilamino; alquilcarboxamido; alcoxicarboxamido; alcoxialquilcarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituída com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; ou fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquila, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, carbóxi, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilcarboxamido, carboxialquenila e fenila;

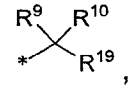
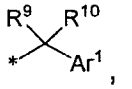
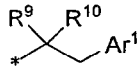
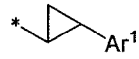
R^2 é hidrogênio, halo, nitro, amino, fenila ou R^5R^6N;

R^3 é ciano, alcoxicarbonila, (cicloalquil)oxicarbonila, (alquilsulfonil)aminocarbonila, $CONR^{11}R^{12}$, $(R^{11})(R^{12})NCONH$, triazolila, tiazolila ou tetrazolila;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

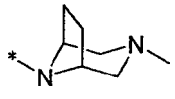
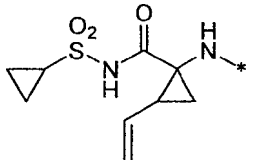
R^5 é hidrogênio, alquila ou alquilsulfonila;

R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, di-hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, aminoalquila, (alquilamino)alquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alqueniloxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, $(CONR^{13}R^{14})$alquila, $(CONR^{13}R^{14})$(hidroxialquil)alquila, $(CONR^{13}R^{14})$cicloalquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fenil)alquila, (piridinil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, di-hidroindolila ou isoindolinila, e são substituídos com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, dialquilcarboxamido, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, piridinila e fenila onde a dita fenila é substituída com 0-2 substituintes halo ou alquila;

ou onde R^7R^8N, tomados juntos, são  , (quinuclidinil)amino, (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, ((imidazolil)alquil)(hidroxialquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino, 3H-espiro(isobenzofuranil)piperidinila, (hidroxiindanil)amino ou  ;

R^9 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno;

R^{11} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R^{12} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

ou R^{11} e R^{12}, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, haloalquila, alquenila, alquinila ou tiazolila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou benzila;

R^{16} é hidrogênio ou alquila;

ou R^{15} e R^{16}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{17} é haloalquila, cianoalquila, (cicloalquil)alquila, hidroxialquila,

alcoxialquila, aminoalquila, (R^{18})alquila, (Ar^4)alquila, alquinila ou aminocicloalquila;

R^{18} é $CONH_2$, H_2NCONH, dibenzilamino, ftalimido, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3 substituintes alquila ou alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, hidroxialquila, morfolinilalquila, carbóxi, alcoxicarbonila, cicloalquilsulfoxamido, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino, (tiadiazolil)amino, (triazinil)amino ou alquinilaminocarbonila;

R^{20} é hidrogênio, halo, alquila ou alcóxi;

R^{21} é hidrogênio, halo, alquila ou alcóxi;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, oxadiatiazolila, triazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidinila ou benzotiazolila, e é substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonila, piridinila, fenila, halofenila, alquilfenila, e alcoxifenila;

Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi, alcóxi e carbóxi;

Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, triazolila, oxadiazolila, oxatiadiazolila, pirimidinila ou pirizinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de hidróxi, alquila, hidroxialquila e $CONR^{13}R^{14}$;

Ar^4 é furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, haloalquila, hidroxila, e alcóxi; e

Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, carbóxi, alcoxicarbonila, benzila, e fenila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R^{20}

e R^{21} são hidrogênio.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde:

R^1 é R^5R^6N; (carboxi)alquenila; (alcoxicarbonil)alquenila; (benziloxicarbonil)alquenila; ou fenila onde a dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em ciano, alquila, alcóxi, hidroxialquila, alcoxialquila, hidroxialquilóxi, alcoxialquilóxi, haloalquila, benzilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfonila, (carboxi)alquenila, (alcoxicarbonil)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, alquilsulfamido, (alquilsulfamido)alquila, tetra-hidropiranilóxi, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-1 substituinte selecionado do grupo consistindo em halo; alquila; hidroxialquila; alcoxialquila; hidroxila; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alquilamino; dialquilamino; alquilcarboxamido; alcoxialquilcarboxamido; furanila; indolila; isoquinolinila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, alquila, hidróxi ou alcóxi; pirazolila substituída com 0-2 substituintes alquila; e fenila substituída com 0-2 substituintes halo, alquila, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilcarboxamido, carboxialquenila ou fenila;

R^2 é hidrogênio, nitro ou R^5R^6N;

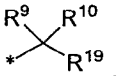
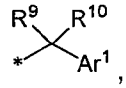
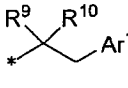
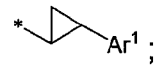
R^3 é ciano, alcoxicarbonila, (cicloalquil)oxicarbonila, (alquilsulfonil)aminocarbonila, $CONR^{11}R^{12}$, $(R^{11})(R^{12})NCONH$, triazolila, tiazolila ou tetrazolila;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

R^5 é hidrogênio, alquila ou alquilsulfonila;

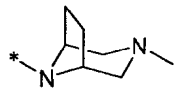
R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, aminoalquila, (alquilamino)alquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, $(CONR^{13}R^{14})$alquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fe-

nil)alquila, (piridinil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila ou di-hidroindolila e são substituídos com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, dimetilcarboxamido, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, piridinila e fenila onde fenila é substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo e alquila;

ou onde R^7R^8N, tomados juntos, são  , (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino ou (hidroxiindanil)amino;

R^9 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno, propileno, butileno ou pentileno;

R^{11} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R^{12} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

ou R^{11} e R^{12}, junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, alquenila ou alquinila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é hidrogênio ou alquila;

R^{16} é hidrogênio ou alquila;

R^{17} é haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alquinila, (R^{18})alquila ou (Ar^4)alquila;

R^{18} é $CONH_2$, dibenzilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3

substituintes selecionados de alquila e alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino (tiadiazolil)amino ou (triazinil)amino;

R^{20} e R^{21} are hidrogênio;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, tienila, tiazolila ou pirazinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino e dialquilamino;

Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi e alcóxi;

Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, tiazolila, pirimidinila ou pirizinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila e hidroxialquila;

Ar^4 é pirrolila, imidazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, hidroxila e alcóxi; e

Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, carbóxi, alcoxicarbonila, benzila e fenila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde:

R^1 é alcóxi; (alcoxicarbonilamino)alcóxi; (alquilfenil)alcóxi; (carboxi)alquenila; ((N-dimetilbenzil)aminocarbonil)alquenila; ou fenila onde a dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, tetra-hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, (carboxi)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alcoxicarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituído com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; e fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila,

alcóxi, amino, carbóxi, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquilcarboxamido e carboxialquenila;

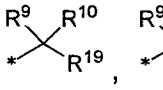
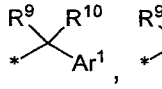
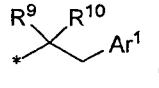
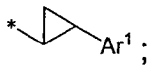
R^2 é hidrogênio, halo, nitro, amino, fenila ou R^5R^6N;

R^3 é $CONR^{11}R^{12}$;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

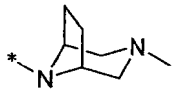
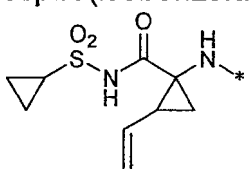
R^5 é hidrogênio ou alquilsulfonila;

R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, di-hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alqueniloxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, $(CONR^{13}R^{14})$alquila, $(CONR^{13}R^{14})$(hidroxialquil)alquila, $(CONR^{13}R^{14})$cicloalquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fenil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, di-hidroindolila ou isoindolinila e são substituídos com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcoxicarbonila, dialquilcarboxamido, alquilcarbonilamino, piridinila e fenila onde a dita fenila é substituída com 0-2 substituintes halo ou alquila;

ou onde R^7R^8N tomados juntos, são  , (quinuclidinil)amino, (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, ((imidazolil)alquil)(hidroxialquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino, 3H-espiro(isobenzofuranil)piperidinila, (hidroxi-indanil)amino ou  ;

R^9 é hidrogênio, alquila ou hidroxialquila;

R^{10} é hidrogênio ou alquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno ou propileno;

R^{11} é alquila;

R^{12} é hidrogênio;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, haloalquila, alquenila ou tiazolila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou benzila;

R^{16} é hidrogênio;

ou R^{15} e R^{16}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{17} é haloalquila, cianoalquila, (cicloalquil)alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, aminoalquila, (R^{18})alquila, (Ar^4)alquila, alquinila ou aminocicloalquila;

R^{18} é $CONH_2$, H_2NCONH, dibenzilamino, ftalimido, amino, dialquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3 substituintes alquila ou alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, hidroxialquila, morfolinilalquila, carbóxi, alcoxicarbonila, cicloalquilsulfoxamido, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino, (tiadiazolil)amino, (triazinil)amino ou alquinilaminocarbonila;

R^{20} e R^{21} são hidrogênio;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, furanila, pirazolila, isoxazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidinila ou benzotiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, aminocarbonila, piridinila, fenila, halofenila, alquilfenila e alcoxifenila;

Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi, alcóxi e carboxi;

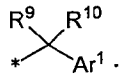
Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, tiazolila, triazolila, pirimidinila ou pirizinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de hidróxi, alquila e $CONR^{13}R^{14}$;

Ar^4 é furanila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, imidazolila, oxadia-

zolila, triazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, haloalquila e hidróxi; e

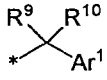
Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, alcoxicarbonila, benzila, e fenila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R^1 é fenila substituída com um substituinte $CONR^7R^8$ e também substituída com 0-2 substituintes halo, alquila ou alcóxi; R^2 é hidrogênio, halo ou R^5R^6N; R^3 é $CONR^{11}R^{12}$; R^4 é monofluorfenila; R^5 é alquilsulfonila; R^6 é hidroxialquila; R^7 é  ; R^8 é hidrogênio; R^9 é alquila; R^{10} é alquila ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno ou propileno; R^{11} é alquila; R^{12} é hidrogênio; R^{20} e R^{21} são hidrogênio; Ar^1 é fenila, piridinila, pirimidinila, isoxazolila, oxazolila ou oxadiazolila e é substituída com 0-1 substituinte halo ou alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R^1 é fenila substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, tetra-hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, (carboxi)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alcoxicarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituída com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; e fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alcóxi, amino, carbóxi, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquilcarboxamido e carboxialquenila.

Outro aspecto da invenção é um composto de fórmula I onde R^1 é fenila substituída com 1 substituinte $CONR^7R^8$ e também substituída com 0-2 substituintes halo, alquila ou alcóxi.

Outro aspecto da invenção é composto de fórmula I onde R^7 é  e pelo menos um de R^9 e R^{10} não é hidrogênio.

Outro aspecto da invenção é composto de fórmula I onde R^2 é R^5R^6N.

Outro aspecto da invenção é composto de fórmula I onde R^3 é $CONR^{11}R^{12}$.

Outro aspecto da invenção é composto de fórmula I onde R^4 é fenila ou monofluorfenila.

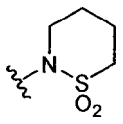
A menos que de outra maneira especificado, esses termos têm os significados que seguem:

"Alquila" significa um grupo alquila reto ou ramificado composto de 1 a 6 carbonos.

"Alquenila" significa um grupo alquila reto ou ramificado composto de 2 a 6 carbonos com pelo menos uma ligação dupla. "Cicloalquila" significa um sistema de anel monocíclico composto de 3 a 7 carbonos. "Hidroxialquila", "alcóxi" e outros termos com uma porção alquila substituída incluem isômeros retos ou ramificados compostos de 1 a 6 átomos de carbono para a porção alquila. "Haloalquila" e "haloalcóxi" incluem todos os isômeros halogenados da alquila mono-halo substituída para alquila per-halo substituída. "Arila" inclui substituintes aromáticos carbocíclicos e heterocíclicos. Termos parentéticos e multiparentéticos são destinados a esclarecer relações de ligação para aqueles versados na técnica. Por exemplo, um termo tal como ((R)alquila) significa um substituinte alquila substituído adicionalmente com o substituinte R.

Substituintes que são ilustrados por desenho químico para se ligar em posições variáveis em um sistema de anel múltiplo (por exemplo, um sistema de anel bicíclico) são destinados a se ligar ao anel onde eles são desenhados anexos. Por exemplo, substituintes R^1 e R^2 de fórmula I são destinados a se ligar ao anel benzeno de fórmula I e não ao anel furano.

Etileno significa etanodi-ila ou $-CH_2CH_2-$; propileno significa propanodi-ila ou $-CH_2CH_2CH_2-$; butileno significa butanodi-ila ou $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$; pentileno significa pentanodi-ila ou $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

Dioxotiazinila significa  .

Qualquer escopo de qualquer variável incluindo R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, Ar^1, Ar^2, Ar^3, Ar^4 ou Ar^5 pode ser usado independentemente com o escopo de qualquer outro caso de uma variável.

A invenção inclui todas as formas de sal farmaceuticamente aceitáveis dos compostos. Sais farmaceuticamente aceitáveis são aqueles onde os contraíons não contribuem significantemente para a atividade fisiológica ou toxidez dos compostos e, dessa maneira, funcionam como equivalentes farmacológicos. Esses sais podem ser feitos de acordo com técnicas orgânicas comuns empregando reagentes comercialmente disponíveis. Algumas formas de sal aniônico incluem acetato, acistrato, besilato, brometo, cloreto, citrato, fumarato, glucuronato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, iodeto, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartarato, tosilato e xinofoato. Algumas formas de sal catiônicó incluem amônio, alumínio, benzatina, bismuto, cálcio, colina, dimetilamina, dietanolamina, lítio, magnésio, meglumina, 4-fenilciclo-hexilamina, piperazina, potássio, sódio, trometamina e zinco.

Alguns dos compostos da invenção possuem átomos de carbono assimétricos. A invenção inclui todas as formas estereoisoméricas, incluindo enantiômeros e diastereômeros, bem como misturas de estereoisômeros tais como racematos. Alguns estereoisômeros podem ser feitos usando métodos conhecidos na técnica. Misturas estereoisoméricas dos compostos e intermediários relacionados podem ser separadas em isômeros individuais de acordo com métodos conhecidos na técnica.

A invenção pretende incluir todos os isótopos de átomos ocorrendo nos presentes compostos. Isótopos incluem aqueles átomos tendo o mesmo número atômico, mas números de massa diferentes. A título de exemplo geral e sem limitação, isótopos de hidrogênio incluem deutério e trítio. Isótopos de carbono incluem ^{13}C e ^{14}C. Compostos isotopicamente marcados da invenção podem geralmente ser preparados através de técnicas

convencionais conhecidas daqueles versados ou através de processos análogos àqueles descritos aqui, usando um reagente isotopicamente marcado apropriado no lugar do reagente não marcado de outra maneira empregado. Tais compostos podem ter uma variedade de usos potenciais, por exemplo, como padrões e reagentes na determinação da atividade biológica. No caso de isótopos estáveis, tais compostos podem ter o potencial em modificar favoravelmente propriedades biológicas, farmacológicas ou farmacocinéticas.

MÉTODOS SINTÉTICOS

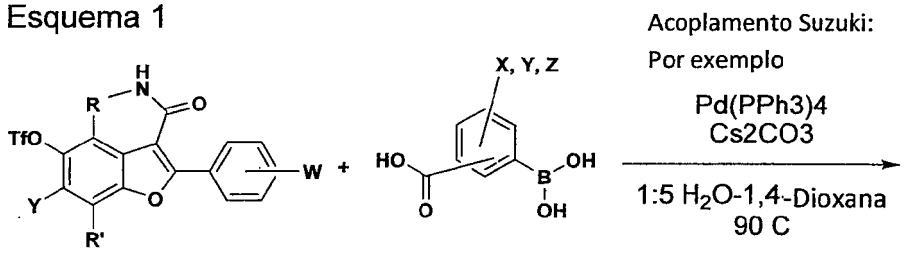
Os compostos podem ser feitos através de métodos conhecidos na técnica incluindo aqueles descritos abaixo e incluindo variações dentro da habilidade da técnica. Alguns reagentes e intermediários são conhecidos na técnica. Outros reagentes e intermediários podem ser feitos através de métodos conhecidos na técnica usando materiais prontamente disponíveis. As variáveis (por exemplo, numeradas substituintes "R") usadas para descrever a síntese de compostos são pretendidas apenas para ilustrar como fazer os compostos e não devem ser confundidas com variáveis usadas nas reivindicações ou em outras seções do relatório. Os métodos que seguem são para propósitos ilustrativos e não pretendem limitar o escopo da invenção.

Abreviações usadas nos esquemas geralmente seguem convenções usadas na técnica. Abreviações químicas usadas no relatório e exemplos são definidas como segue: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sódio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromossuccinimida; "Ar" para arila; "TFA" para ácido trifluoracético; "LAH" para hidreto de alumínio lítio; "BOC", "DMSO" para Dimetilsulfóxido; "h" para horas; "r.t." para temperatura ambiente ou tempo de retenção (o contexto vai ditar); "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etila; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilenodiaminotetra-acético; "Et_2O" para dietil éter; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrila; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para hidrato de 1-hidroxibenzotriazol; "DIEA" para di-isopropiletilamina, "Nf" para $CF_3(CF_2)_3SO_2$-; e "TMOF" para trimetilortoformiato.

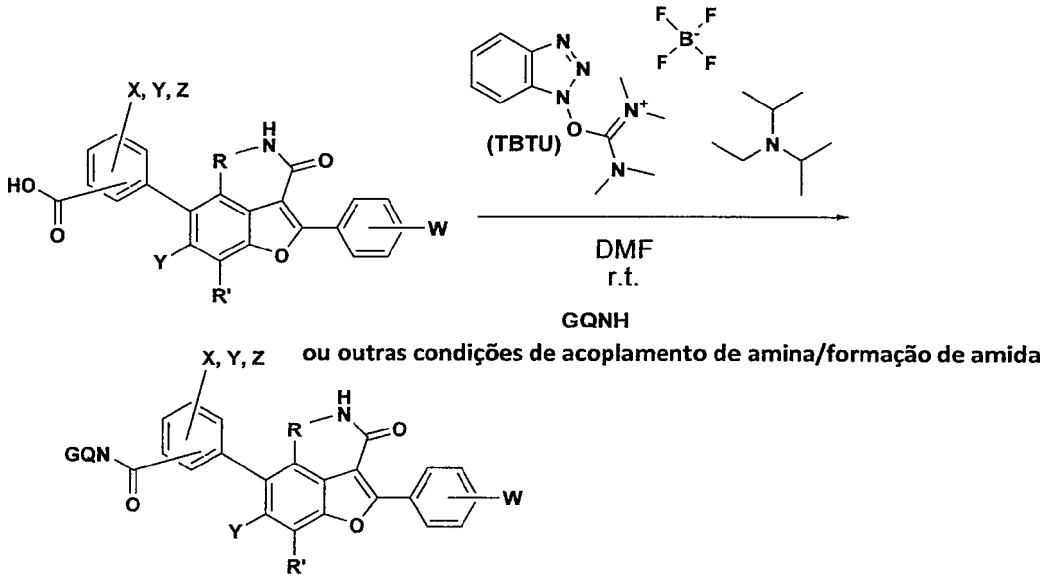
Conforme mostrado no Esquema 1, alguns compostos da inven-

ção podem ser preparados através de acoplamento de um triflato ou haleto de benzofurano a um ácido fenil borônico que em alguns exemplos contém um ácido carboxílico ou éster do ácido carboxílico. Outras técnicas e condições de acoplamento são também conhecidas no campo bem como outras reações de formação de ligação carbono-carbono. Ácidos e ésteres podem ser convertidos em amidas através de métodos conhecidos na técnica.

Esquema 1



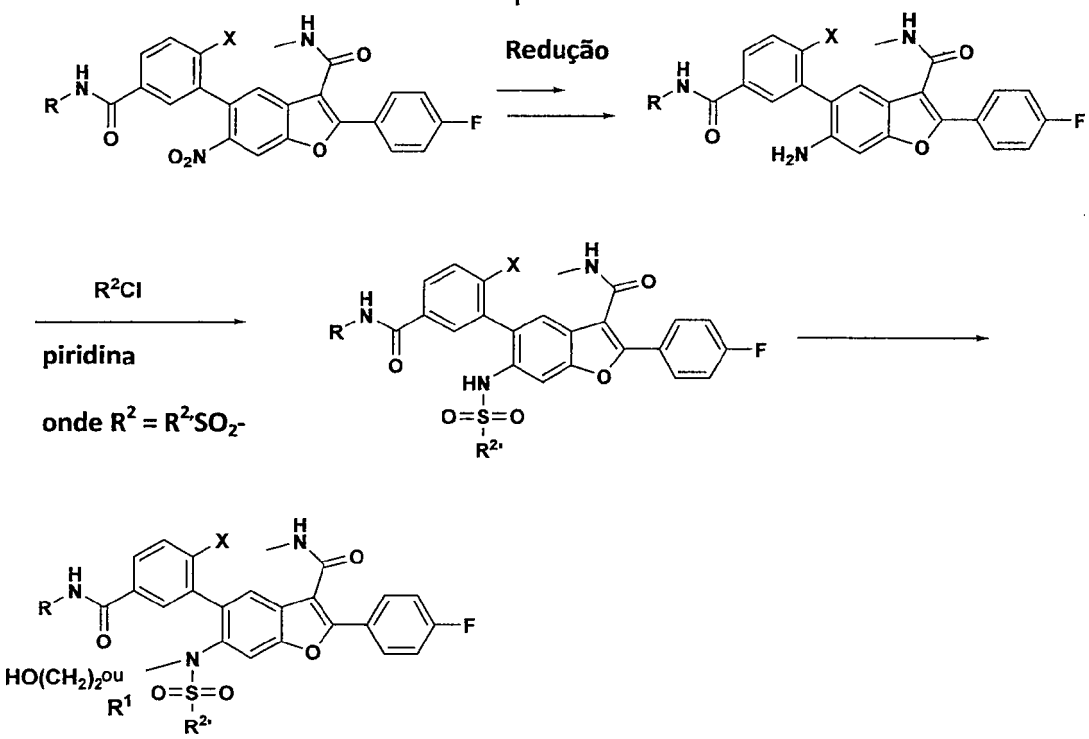
Y = H ou outro substituinte conforme definido na reivindicação 1 ou NO_2 ou NR^1R^2



O Esquema 2 mostra um exemplo específico do Esquema 1.

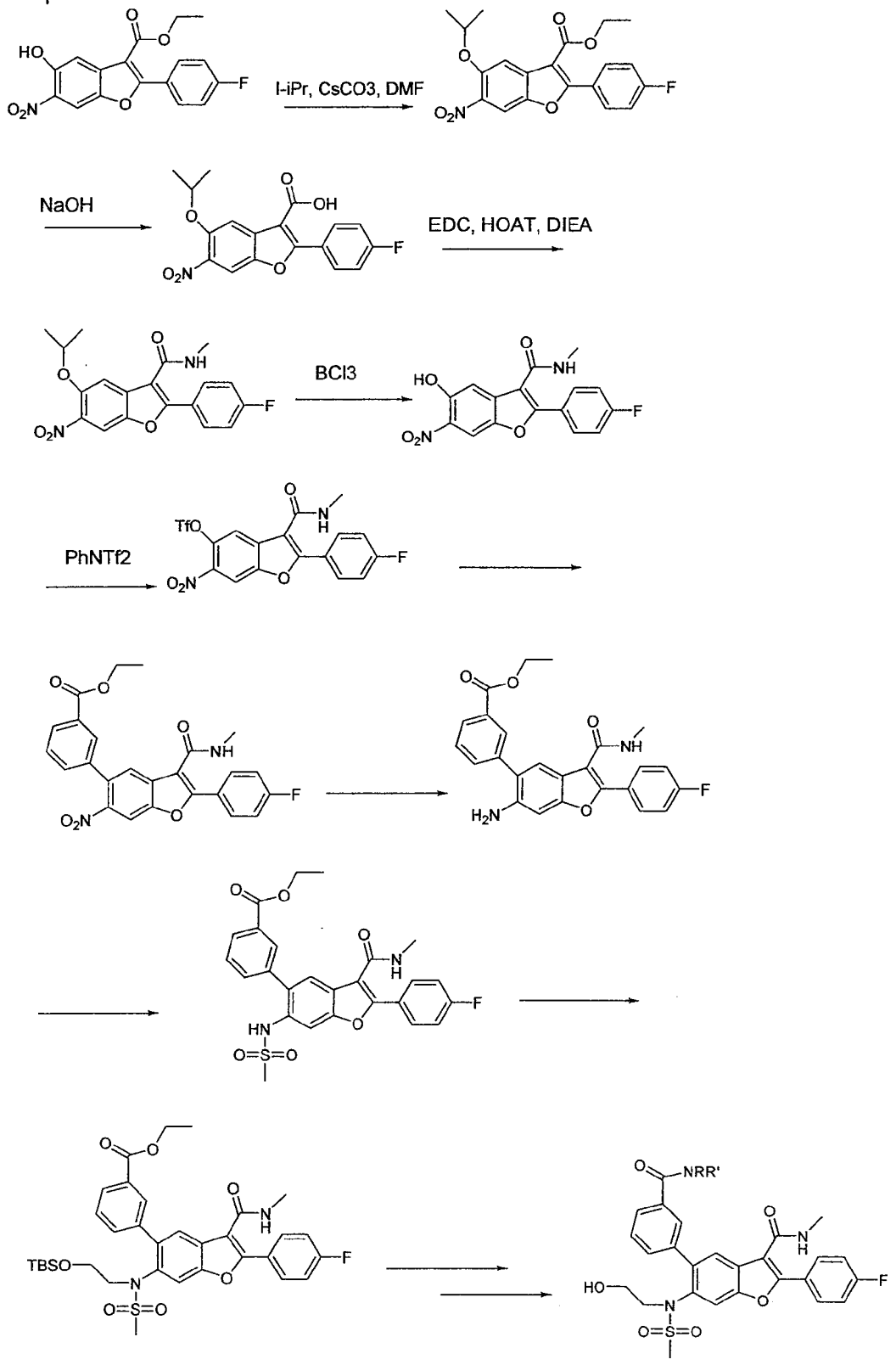
Conforme mostrado no Esquema 2, um grupo nitro no anel benzofurano pode ser reduzido e o grupo amino resultante pode ser funcionalizado usando química conhecida. Por exemplo, a amina pode ser convertida em uma monossulfonamida através de reação com um cloreto de sulfonila ou através de preparação de uma bis sulfonamida seguido por hidrólise seletiva. A monossulfonamida pode ser alquilada novamente com uma alquila ou simples ou funcionalizada. No Esquema 3, o grupo hidroxietil etila é não mascarado através de remoção de ácido do grupo de proteção silila.

Esquema 2



O Esquema 3 mostra a preparação de dois intermediários marcados como intermediários 1 e 2 comuns que podem ser usados para preparar alguns compostos da invenção. Este grupo isopropila é usado para mascarar temporariamente o grupo hidróxi C5 de maneira que a metil amida possa ser construída a partir de etil éster. O intermediário 2 mais avançado permite funcionalização da sulfonamida, desproteção de ácido e formação de alguns compostos amida após acoplamento de amidas ao ácido conforme descrito anteriormente.

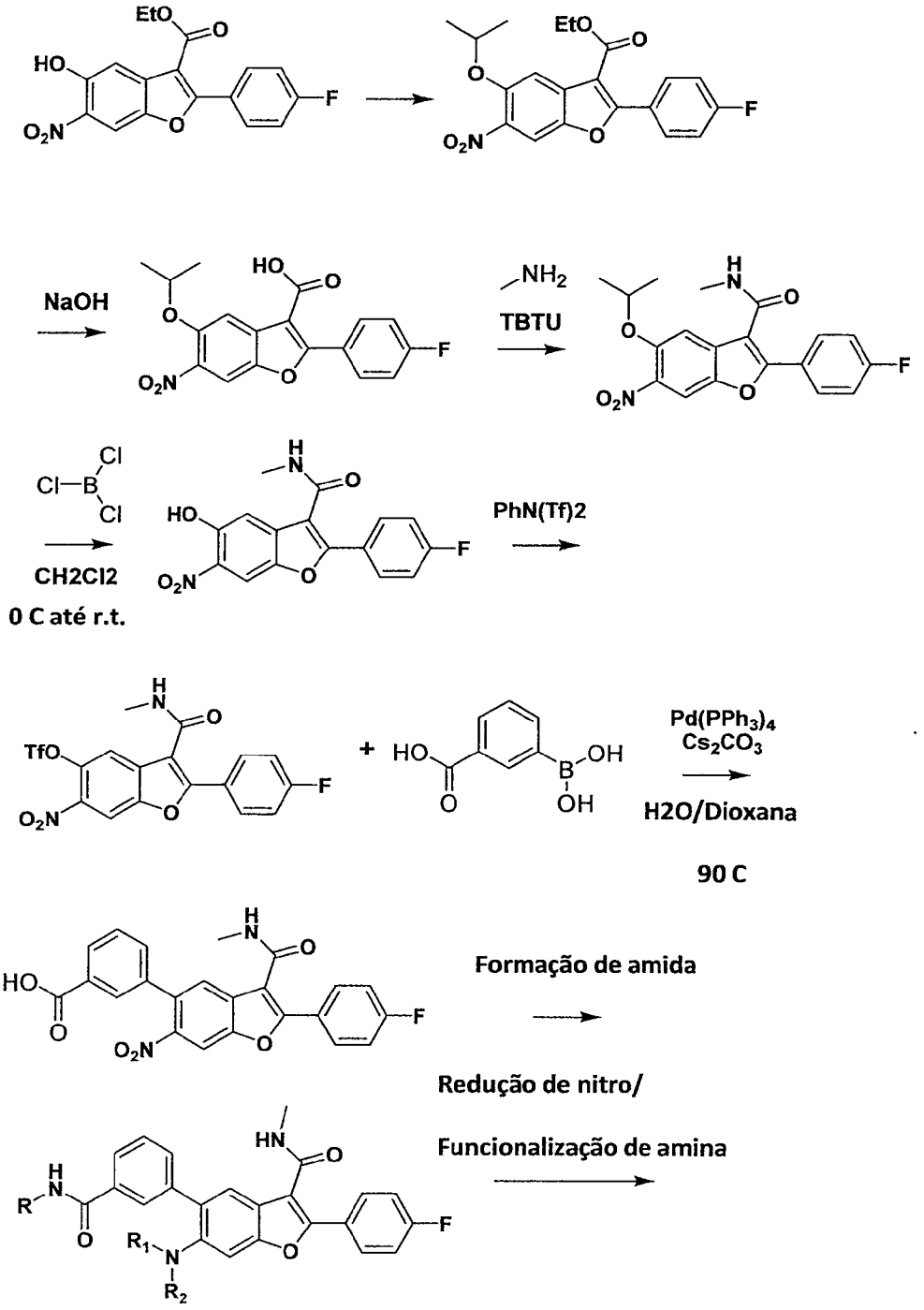
Esquema 3



O Esquema 4 mostra algumas condições para preparação de alguns dos compostos descritos e para acesso de um intermediário 3 comum

alternativo que permite formação de amida antes da redução de nitro e funcionalização de amida.

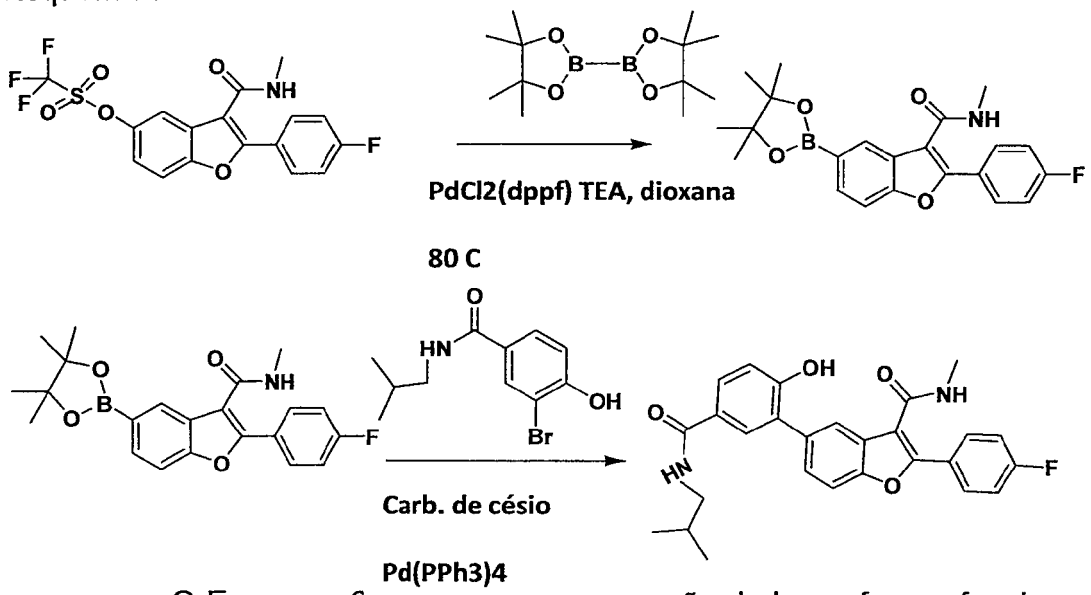
Esquema 4



O Esquema 5 ilustra um método para preparação de alguns compostos através da preparação de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida no qual o boro está ligado ao benzofurano e o acoplamento a triflatos ou porções arila con-

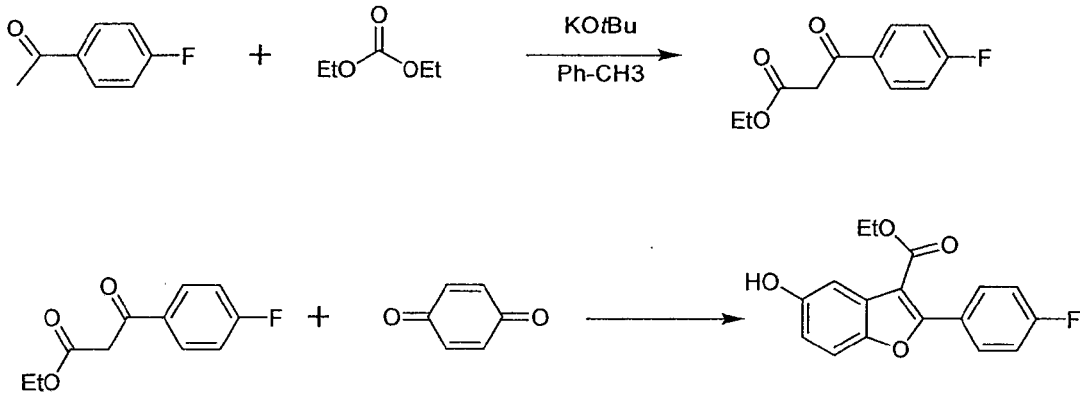
tendo halogênio.

Esquema 5

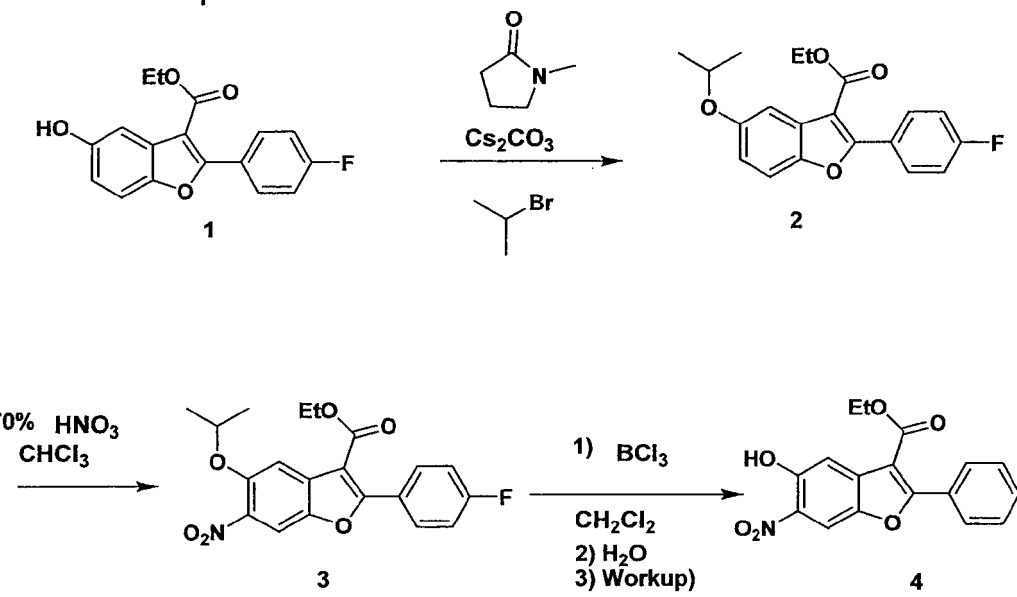


O Esquema 6 mostra uma preparação do benzofurano funcionalizado e o Esquema 7 mostra um método para instalação de funcionalidade nitrogênio que pode então ser funcionalizado conforme descrito nos esquemas anteriores.

Esquema 6

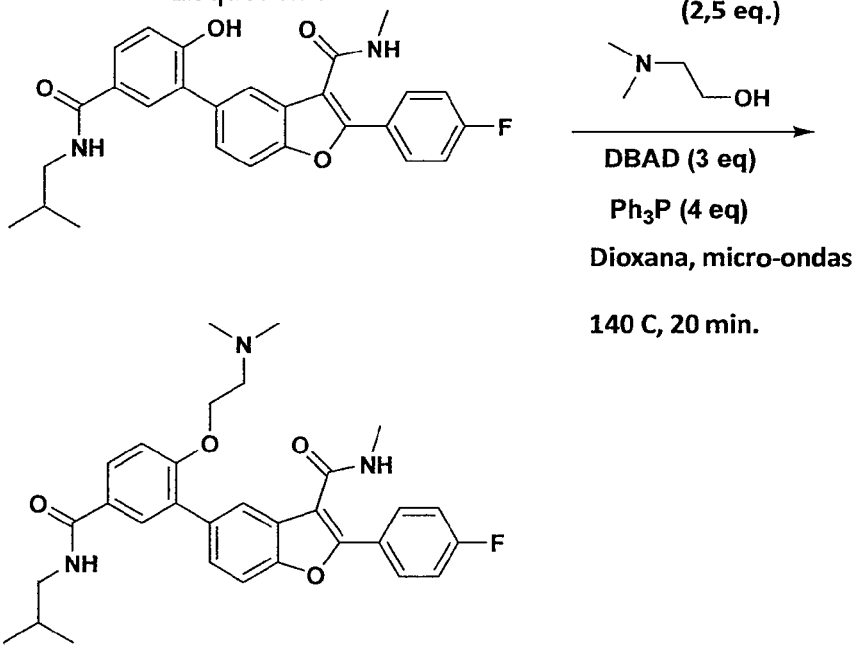


Esquema 7

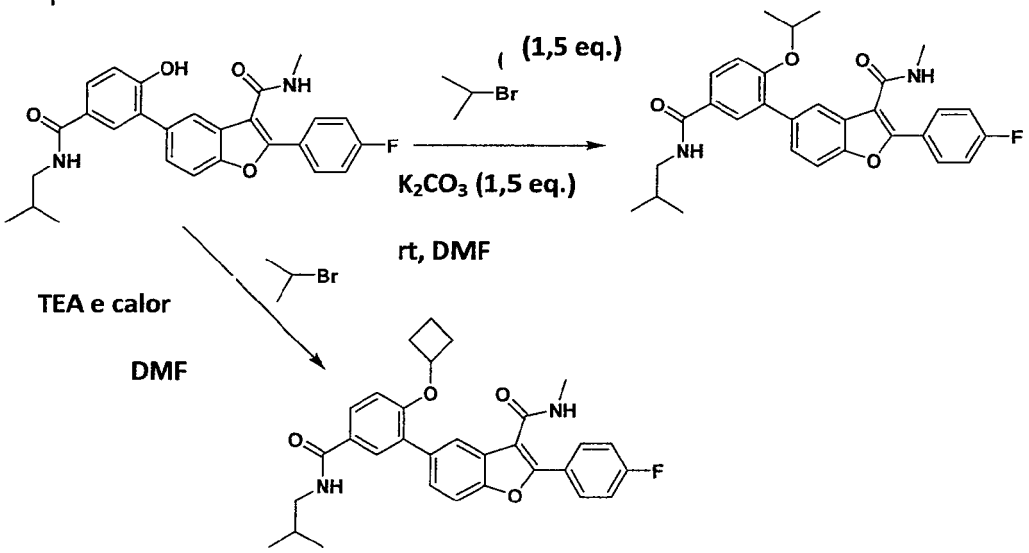


O Esquema 8 ilustra que um grupo OH fenólico livre pode ser usado para formar alguns compostos éter. O Esquema 9 provê uma alquilação para formação de éteres sob condições suaves ou mais extremas dependendo da reatividade do reagente de alquilação.

Esquema 8

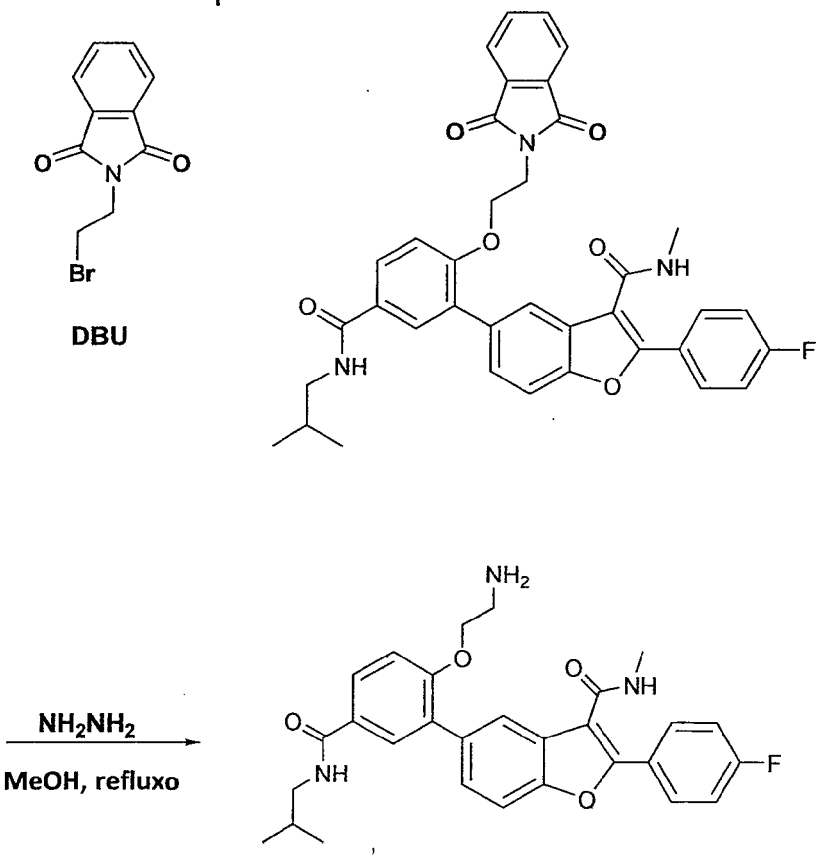


Esquema 9



O Esquema 10 mostra como um éter com uma amina protegida pode ser ligado, e após desproteção subsequente da ftalimida, uma amina livre é liberada, a qual pode ser ou incorporada em compostos da invenção ou derivatizada adicionalmente através de química padrão para prover aminas ou amidas ou sulfonamidas secundárias ou terciárias.

Esquema 10



MÉTODOS BIOLÓGICOS

Os compostos demonstraram atividade contra NS5B de HCV conforme determinado nos ensaios de RdRp de HCV que seguem.

Clonagem, Expressão e Purificação para RdRp de NS5B de HCV

O cDNA codificando a proteína NS5B de HCV, genótipo 1b, foi clonado no vetor de expressão pET21a. A proteína foi expressa com um truncamento C-terminal de 18 aminoácidos para aumentar a solubilidade. A linhagem de célula competente de *E. coli* BL21(DE3) foi usada para expressão da proteína. As culturas foram cultivadas a 37° C por ~4 horas até que as culturas atingiram uma densidade óptica de 2,0 a 600 nm. As culturas foram esfriadas para 20° C e induzidas com IPTG a 1mM. Ampicilina fresca foi adicionada para uma concentração final de 50 µg/ml e as células foram cultivadas da noite para o dia a 20° C.

Péletes de célula (3 L) foram lisados para purificação para dar 15-24 mg de NS5B purificada. O tampão de lise consistia em Tris-HCl a 20 mM, pH 7,4, NaCl a 500 mM, triton X-100 0,5%, DTT a 1 mM, EDTA a 1 mM, glicerol a 20%, 0,5 mg/ml de lisozima, $MgCl_2$ a 10 mM, 15 ug/ml de desoxirribonuclease I e comprimidos inibidores de protease TM Completos (Roche). Após adição do tampão de lise, péletes de célula congelados foram ressuspensos usando um homogeneizador de tecido. Para reduzir a viscosidade da amostra, alíquotas do lisato foram sonificadas em gelo usando uma microponta presa a um sonificador Branson. O lisato sonificado foi centrifugado a 100.000 x g por 1 hora a 4° C e filtrado através de uma unidade de filtro de 0,2 µm (CORNING®).

A proteína foi purificada usando três etapas de cromatografia sequenciais:

Heparin sepharose CL-6B, polyU sepharose 4B e HITRAP® SP sepharose (Pharmacia). Os tampões de cromatografia eram idênticos ao tampão de lise, mas não continham nenhum inibidor de lisozima, desoxirribonuclease I, $MgCl_2$ ou protease e a concentração de NaCl do tampão foi ajustada de acordo com as necessidades para carregamento da proteína na

coluna. Cada coluna foi eluída com um gradiente de NaCl que variou em comprimento de volumes de coluna de 5-50 dependendo do tipo de coluna. Após a etapa de cromatografia final, a pureza resultante da enzima é >90% com base em análise SDS-PAGE. A enzima foi separada em alíquota e armazenada a -80ºC.

Ensaio da Enzima RdRp de NS5B de HCV Padrão

Ensaios de 1b do genótipo de RdRp de HCV foram realizados em um volume final de 60 µl em placas de 96 cavidades (COSTAR® 3912). O tampão de ensaio é composto de Hepes a 20 mM, pH 7,5, KCl a 2,5 mM, $MgCl_2$ a 2,5 mM, DTT a 1 mM, inibidor de RNAse 1,6U (Promega N2515), 0,1 mg/ml de BSA (Promega R3961) e glicerol a 2%. Todos os compostos foram serialmente diluídos (3 vezes) em DMSO e diluídos mais em água de maneira que a concentração final de DMSO no ensaio foi 2%. A enzima de 1b do genótipo de RdRp de HCV foi usada em uma concentração final de 28 nM. Um molde de poliA foi usado a 6 nM e um iniciador oligo-dT12 biotinilado foi usado em uma concentração final de 180 nM. O molde foi comercialmente obtido (Amersham 27-4110). O iniciador biotinilado foi preparado pela Sigma Genosys. 3H-UTP foi usado a 0,6 µCi (0,29 µm de UTP total). As reações foram iniciadas pela adição de enzima, incubadas a 30º C por 60 minutos e paradas através da adição de 25 µl de contas de SPA contendo EDTA a 50 mM (4 µg/ml, Amersham RPNQ 0007). As placas foram lidas em um Packard Top Count NXT após >1 hora de incubação em temperatura ambiente.

Ensaio da Enzima RdRp de NS5B de HCV Modificado

Um ensaio de enzima modificado foi realizado essencialmente conforme descrito para o ensaio de enzima padrão exceto pelo que segue: O iniciador oligo dT12 biotinilado foi pré-capturado em contas de SPA revestidas com estreptavidina através de mistura de iniciador e contas em tampão de ensaio e incubação em temperatura ambiente por uma hora. Iniciador não ligado foi removido após centrifugação. As contas ligadas ao iniciador foram ressuspensas em tampão de Hepes a 20 mM, pH 7,5 e usadas no ensaio em concentrações finais de iniciador de 20 mM e 0,67 µg/ml de contas. Or-

dem de adição no ensaio: enzima (14 nM) foi adicionada ao composto diluído seguido pela adição de mistura de molde (0,2 nM), 3H-UTP (0,6 µCi, 0,29 µm) e contas ligadas ao iniciador, para iniciar a reação; as concentrações dadas são finais. As reações foram deixadas prosseguir por 4 horas a 30° C.

Os valores de IC_{50} para compostos foram determinados usando sete [I] diferente. Valores de IC_{50} foram calculados a partir da inibição usando a fórmula y = A+((B-A)/(1+((C/x)^D))).

Preparação de Ensaio FRET

Para realizar o ensaio de avaliação FRET de HCV, placas de cultura de célula de 96 cavidades foram usadas. O peptídeo de FRET (Anaspec, Inc.) (Taliani e outros, *Anal. Biochem.*, 240:60-67 (1996)) contém um doador fluorescente, EDANS, próximo a uma extremidade do peptídeo e um aceitador, DABCYL, próximo à outra extremidade. A fluorescência do peptídeo é extinta através de transferência de energia de ressonância intermolecular (RET) (*Resonance Energy Transfer*) entre o doador e o aceitador, mas como a protease NS3 cliva o peptídeo, os produtos são liberados da extinção por RET e a fluorescência do doador se torna aparente. O reagente de ensaio foi feito como segue: reagente de lise de cultura de célula de Luciferase de célula 5X da Promega (#E153A) diluído para 1X com dH_2O, NaCl adicionado para 150 mM final, o peptídeo de FRET diluído para 20 µm final de um estoque de 2 mM.

Para preparar placas, células de réplicon de HCV, com ou sem um gene repórter da luciferase Renilla, foram tripsinizadas e postas em cada cavidade de uma placa de 96 cavidades com compostos de teste titulados adicionados nas colunas 3 a 12; as colunas 1 e 2 continham um composto de controle (inibidor de protease de HCV) e a fileira do fundo continha células sem composto. As placas foram então postas em uma incubadora de CO_2 a 37° C.

Ensaios

Subsequente à adição dos compostos de teste descritos acima (Preparação de Ensaio *FRET*), em vários momentos a placa foi removida e solução Alamar blue (Trek Diagnostics, No. 00-100) foi adicionada por cavi-

dade como uma medida de toxidez celular. Após leitura em um instrumento CYTOFLUR® 4000 (PE Biosystems), as placas foram enxaguadas como PBS e então usadas para ensaio FRET através da adição de 30 ul do reagente de ensaio de peptídeo FRET descrito acima (Preparação de Ensaio *FRET*) por cavidade. A placa foi então posta no instrumento CYTOFLUOR® 4000 que tinha sido ajustado para 340 excitação/490 emissão, modo automático para 20 ciclos e a placa lida em um modo cinético. Tipicamente, o sinal para ruído usando uma análise de ponto final após as leituras foi pelo menos três vezes. Alternativamente, após leitura de Alamar blue, as placas foram enxaguadas com PBS, 50 ul de DMEM (alto teor de glicose) sem vermelho fenol foram adicionados e as placas foram então usadas para ensaio de luciferase usando um Promega DUAL-GLO® Luciferase Assay System.

Análise de composto foi determinada através de quantificação da inibição de réplicon de HCV relativa e os valores de citotoxidez relativa. Para calcular os valores de toxidez, os sinais de fluorescência de Alamar Blue das cavidades de controle foram ajustados como 100% não tóxicos. Os sinais individuais em cada uma das cavidades de teste de composto foram então divididos pelo sinal controle médio e multiplicados por 100% para determinar a citotoxidez percentual. Para calcular os valores de inibição de réplicon de HCV, um valor de base médio foi obtido a partir das duas cavidades contendo a quantidade maior de inibidor de protease de HCV no final do período de ensaio. Esses números foram similares àqueles obtidos das células Huh-7 puras.

Os números de base foram então subtraídos do sinal médio obtido das cavidades de controle e este número foi usado como 100% de atividade. Os sinais individuais em cada uma das cavidades de teste de composto foram então divididos pelos valores de controle médios após subtração da base e multiplicados por 100% para determinar a atividade percentual. Valores de EC_{50} para uma titulação de inibidor de protease foram calculados como a concentração que causou uma redução de 50% em atividade de FRET ou luciferase. Os dois números gerados para a placa de composto, citotoxidez percentual e atividade percentual foram usados para determinar com-

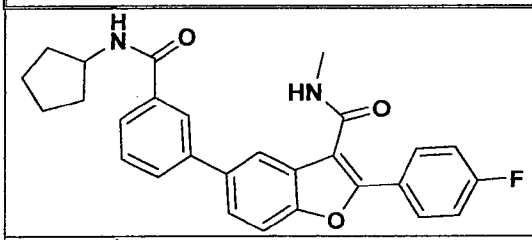
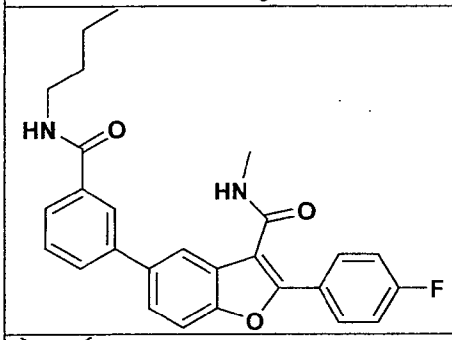
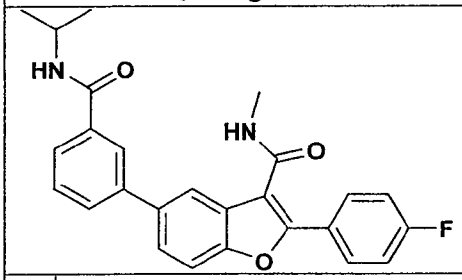
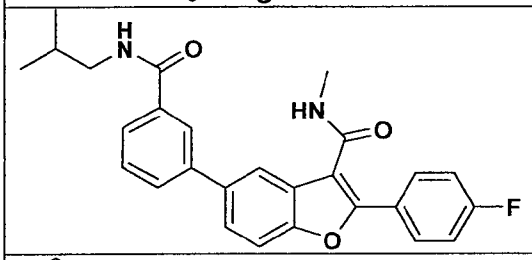
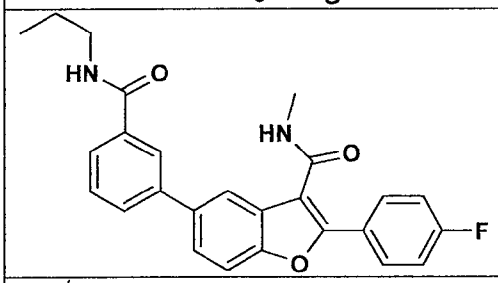
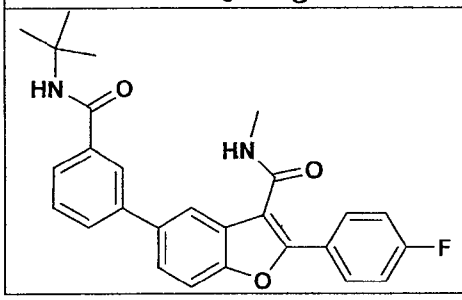
postos de interesse para análise adicional.

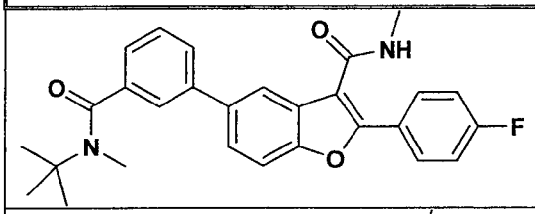
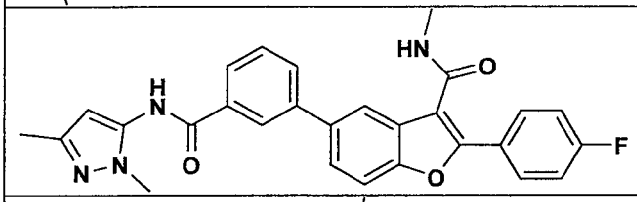
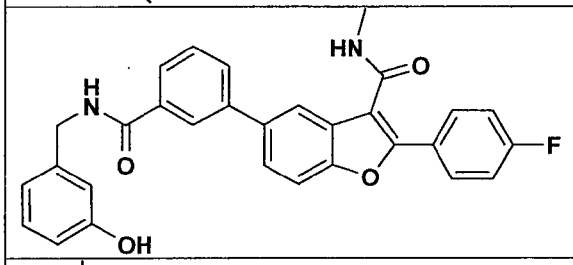
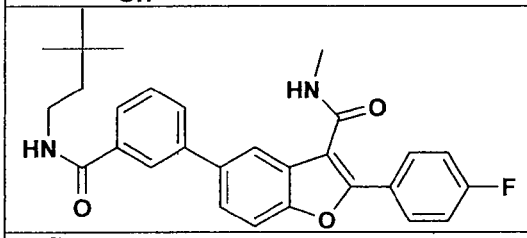
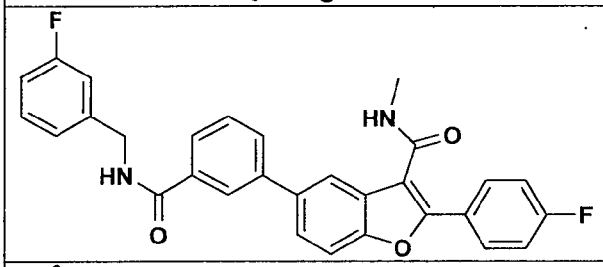
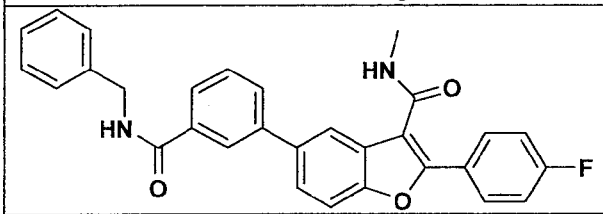
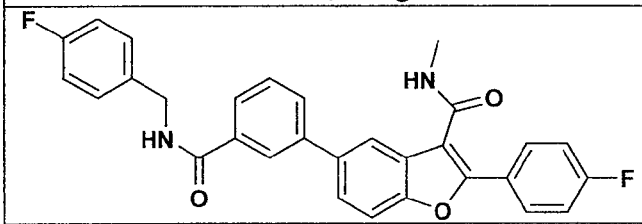
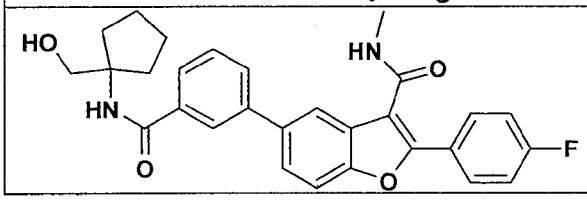
Ensaio Repórter de Luciferase Réplicon de HCV

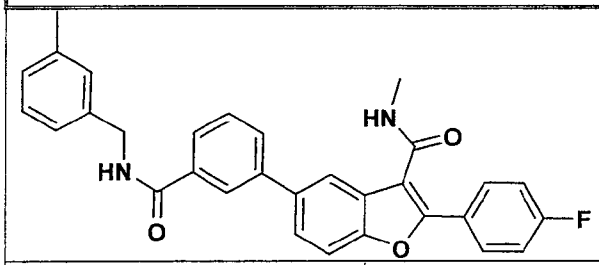
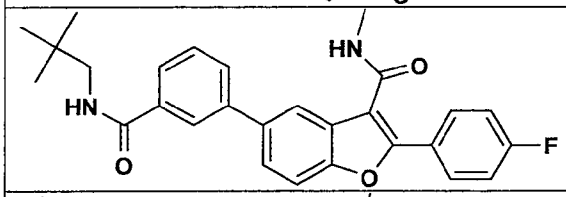
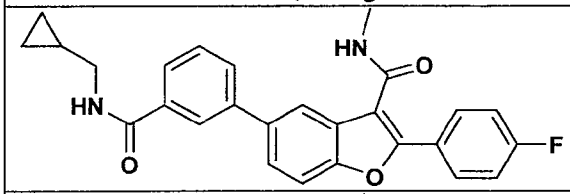
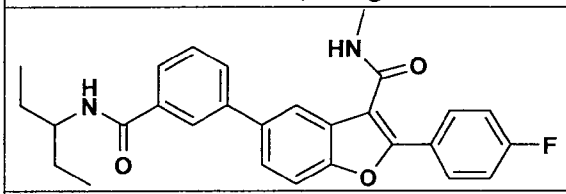
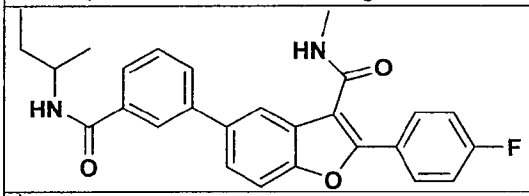
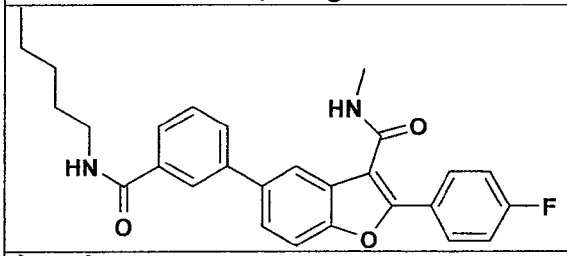
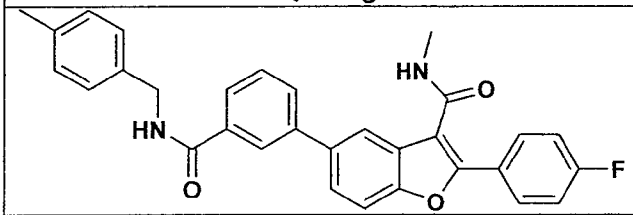
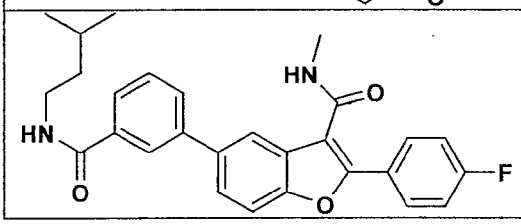
O ensaio de luciferase de réplicon de HCV foi desenvolvido para monitorar os efeitos inibidores de compostos descritos na invenção sobre replicação viral de HCV. Utilização de um ensaio de repórter de luciferase de réplicon foi primeiro descrita por Krieger e outros (Krieger, N. e outros, *J. Virol.*, 75(10):4614-4624 (2001)). Células HUH-7, construtivamente expressando o réplicon de HCV, foram cultivadas em Meio Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM) (Gibco-BRL) contendo Soro bovino fetal a 10% (FCS) (Sigma) e 1 mg/ml de G418 (Gibco-BRL). Os compostos foram serialmente diluídos 3 vezes em DMSO para uma titulação de vinte pontos e subsequentemente transferidos para placas tratadas com cultura de tecido de 384 cavidades (Cat. CORNING® No. 3571). As placas foram então semeadas com 50 µl de células em uma densidade de 3,0 x 10^3 células/cavidade em DMEM contendo FCS a 4% (concentração de DMSO final a 0,5%). Após incubação de 3 dias a 37° C, as cavidades foram analisadas quanto à atividade de Renilla Luciferase usando o EnduRen como substrato (Cat. Promega No. E6485). O substrato EnduRen foi diluído em DMEM e então adicionado às placas para uma concentração final de 7,5 µm. As placas foram incubadas por 2 h a 37° C e então lidas imediatamente por 30 segundos com VIEWLUX® Imager (PerkiElmer) usando um programa de luminescência. Para avaliar a citotoxidez de compostos, valores de CC_{50} foram gerados através de multiplexação das placas contendo EnduRen com CELLTITER-BLUE® (Promega, cat. No. G8082). 3 µl de CellTiter Blue foram adicionados a cada cavidade e incubados por 8 horas a 37° C. O sinal de fluorescência de cada cavidade foi lido, com um comprimento de onda de excitação a 525/10 nm e um comprimento de onda de emissão de 598/10 nm, usando o VIEWLUX® Imager.

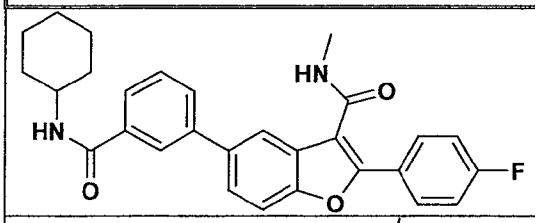
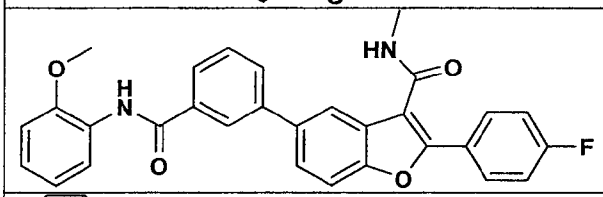
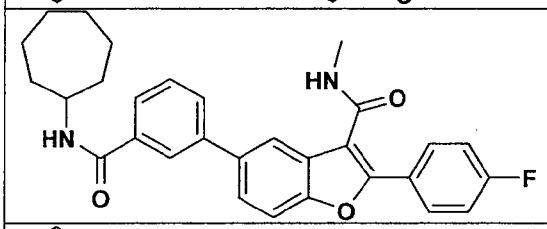
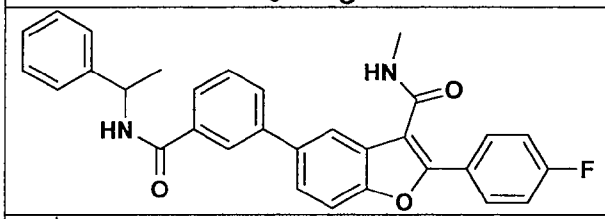
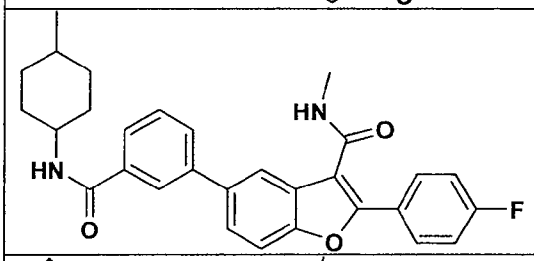
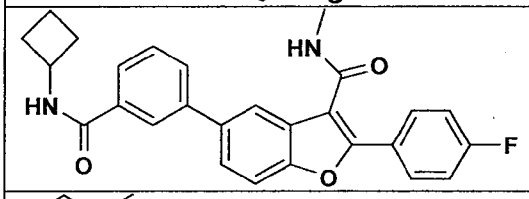
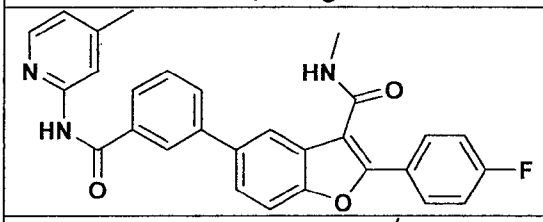
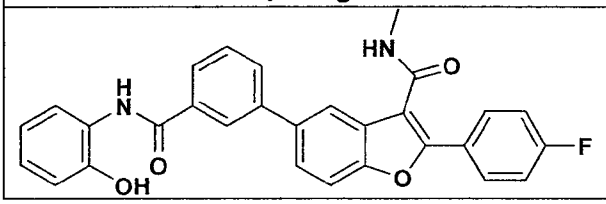
Dados representativos para compostos são relatados nas Tabelas 1a, 1b e 1c.

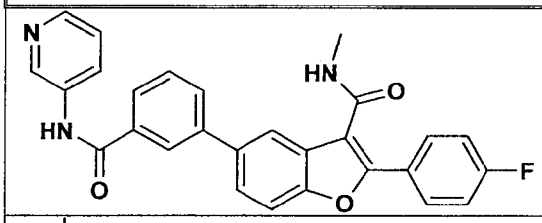
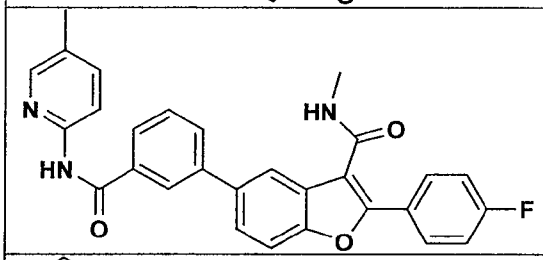
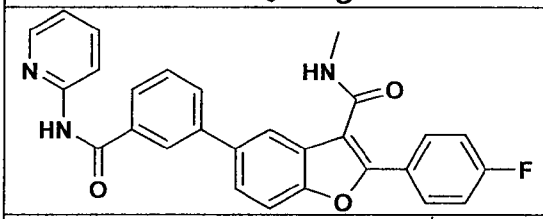
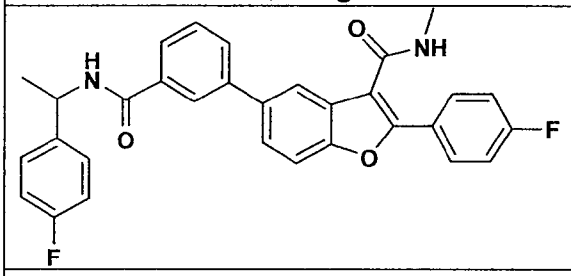
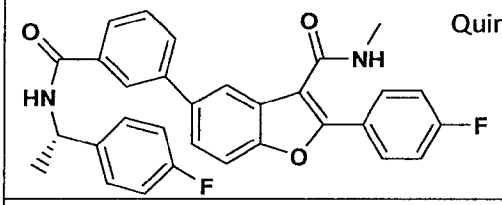
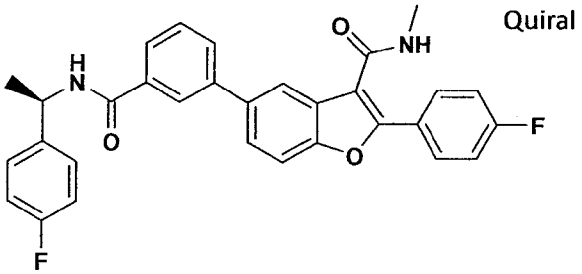
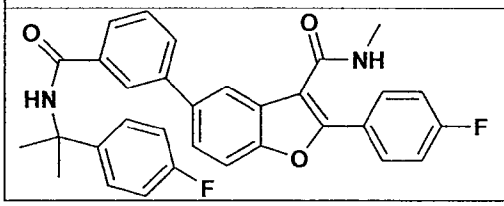
TABELA 1a

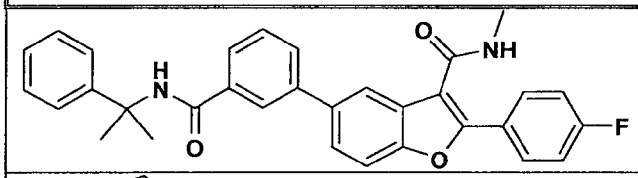
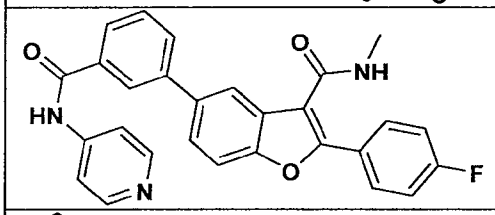
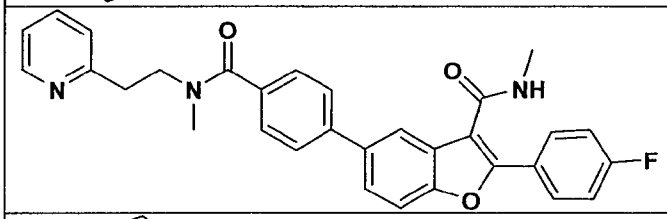
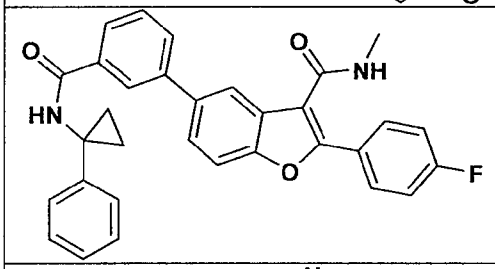
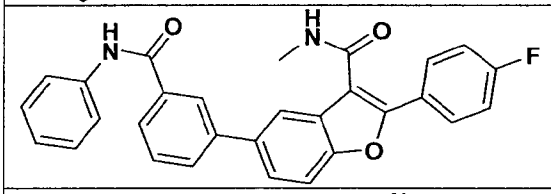
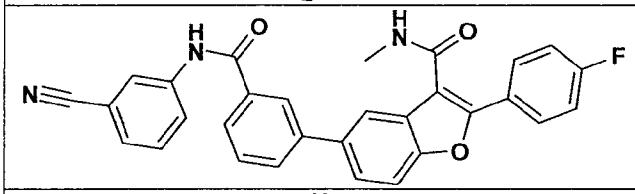
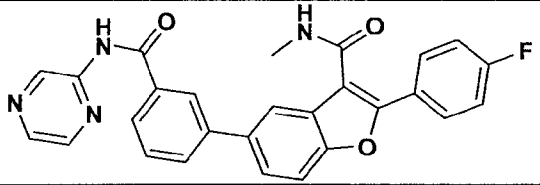
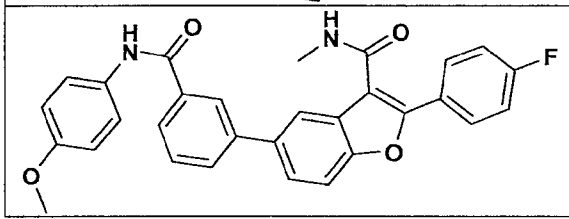
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

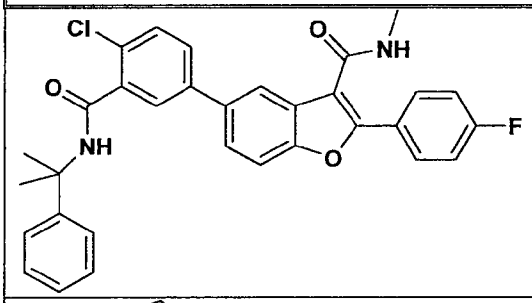
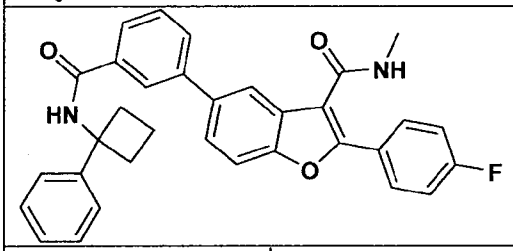
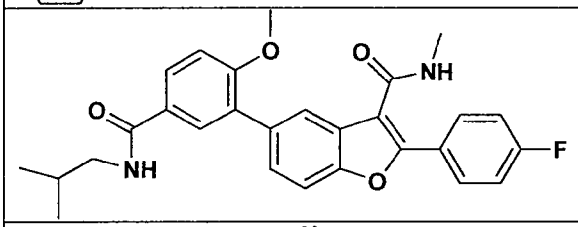
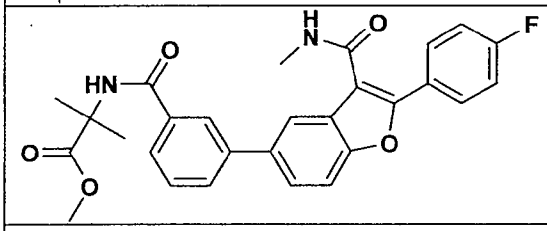
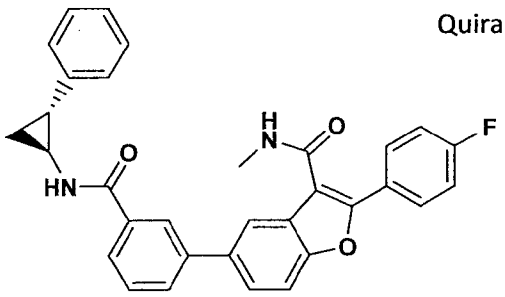
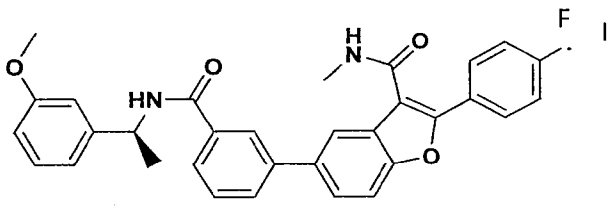
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

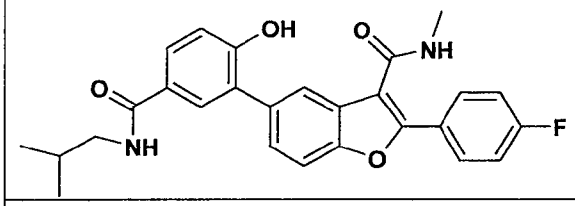
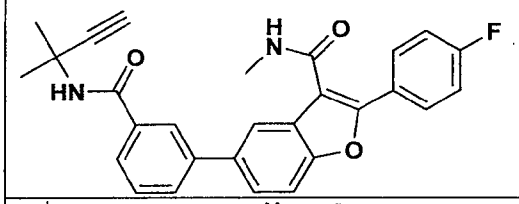
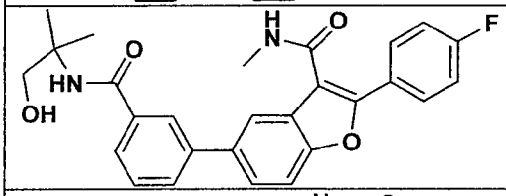
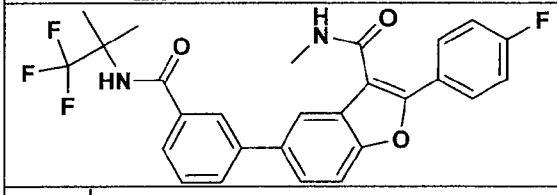
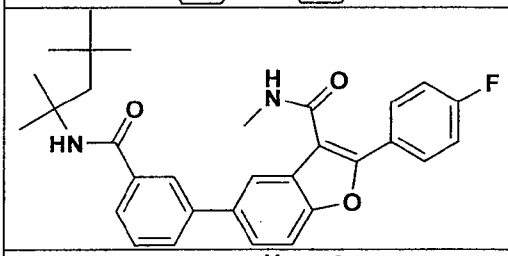
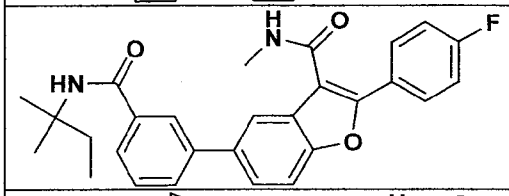
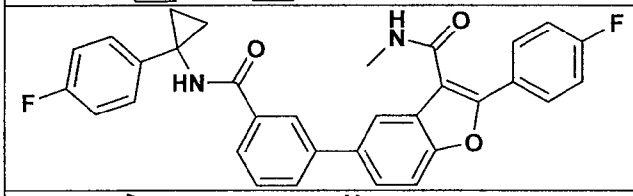
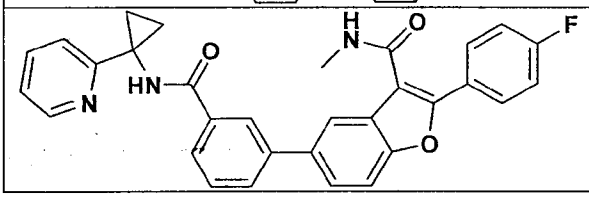
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A

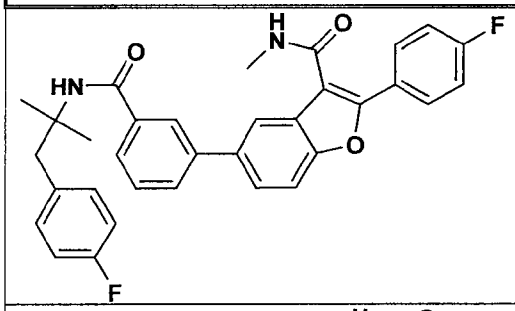
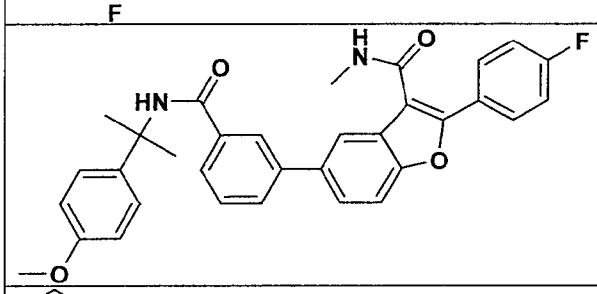
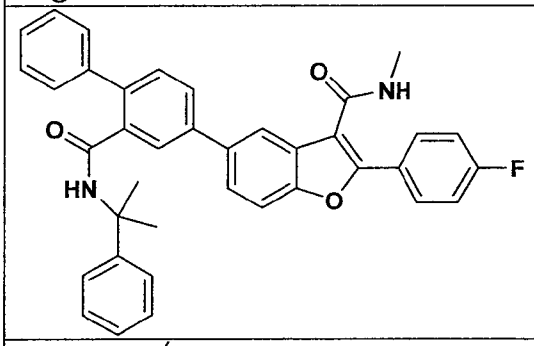
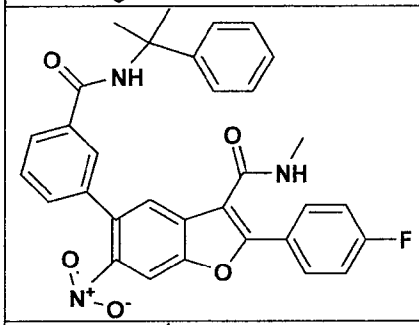
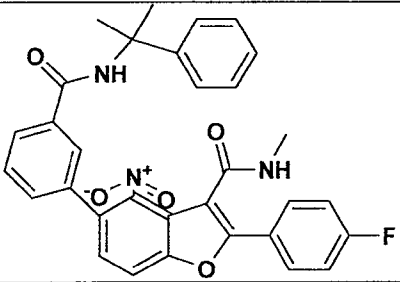
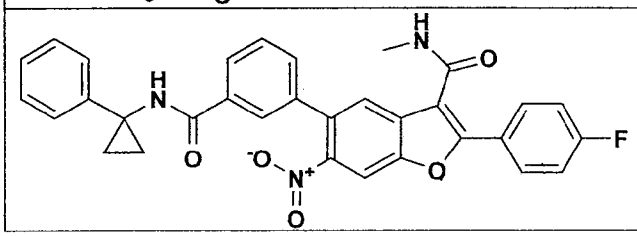
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A

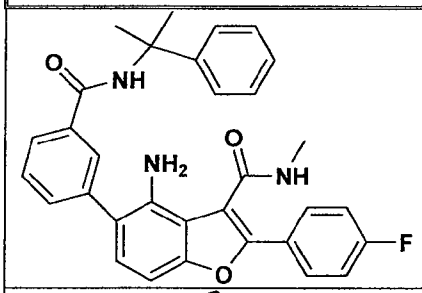
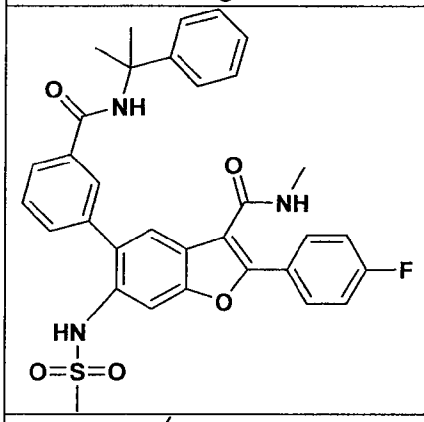
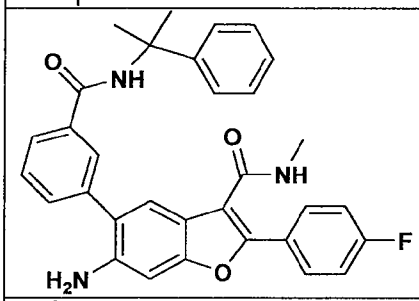
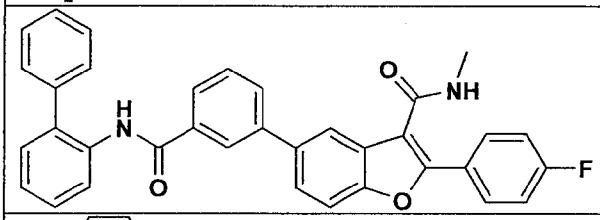
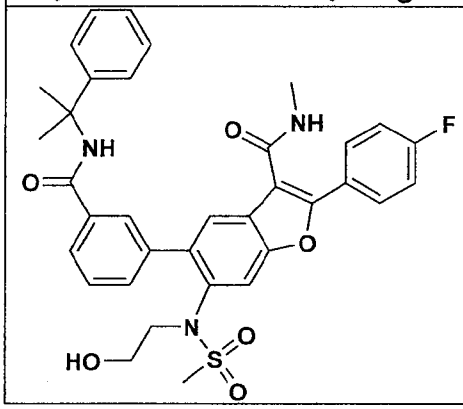
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
 Quiral	A	A
 Quiral	A	A
	A	A

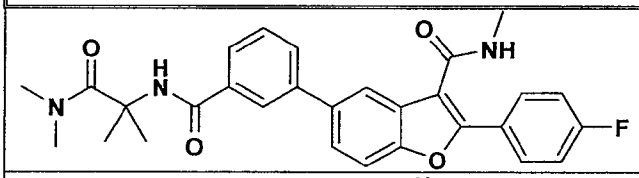
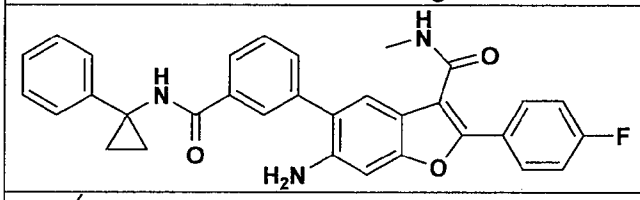
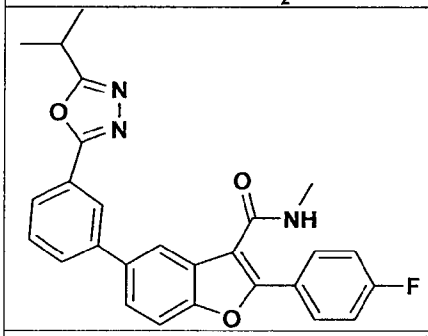
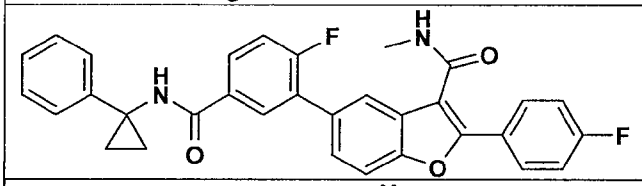
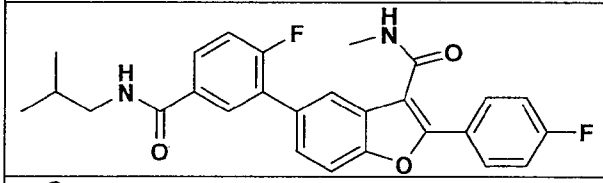
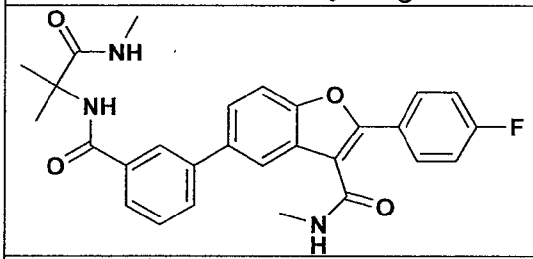
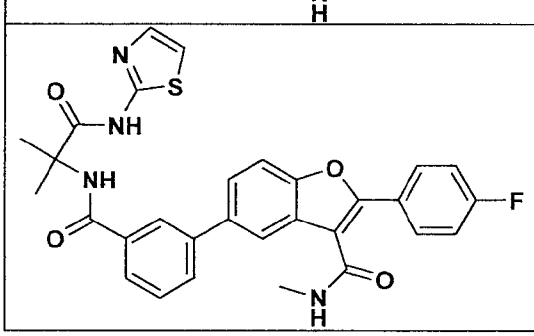
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A

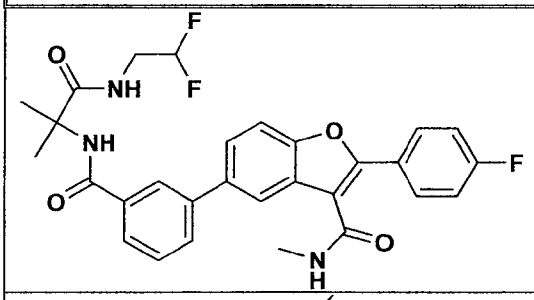
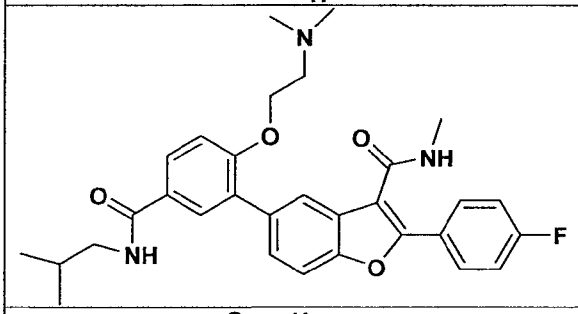
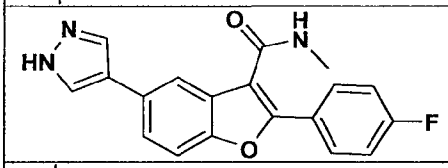
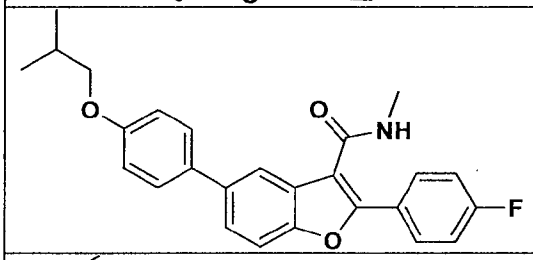
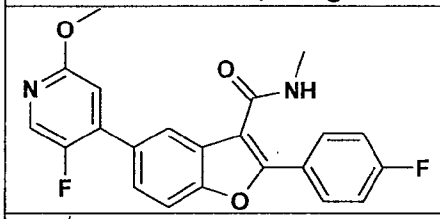
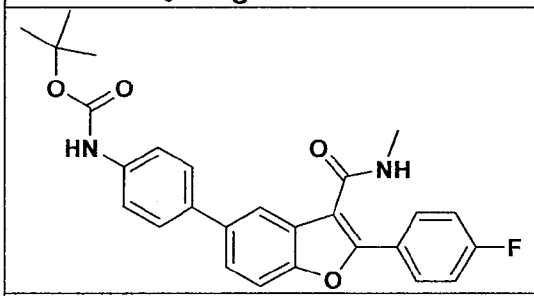
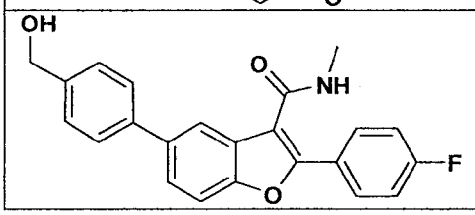
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
Quiral 	F	A
Quiral 	A	A

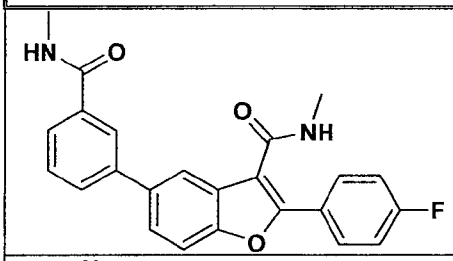
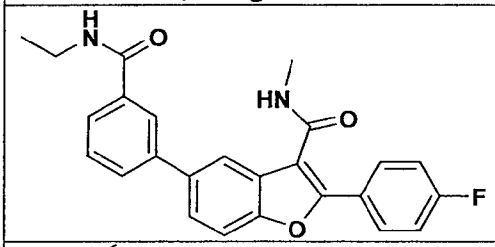
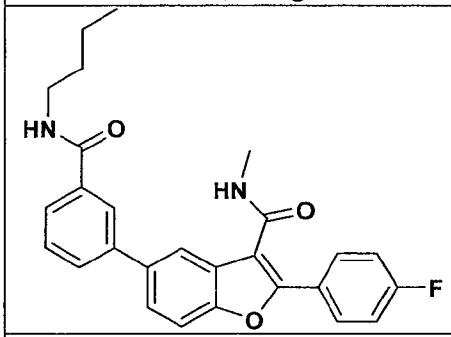
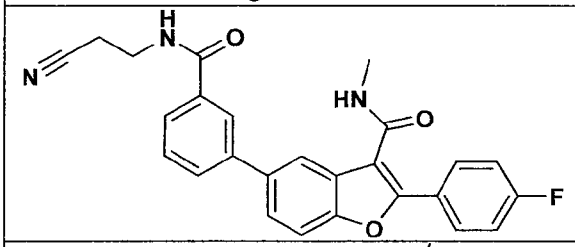
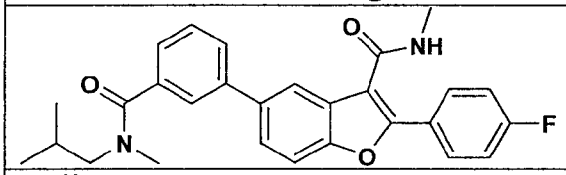
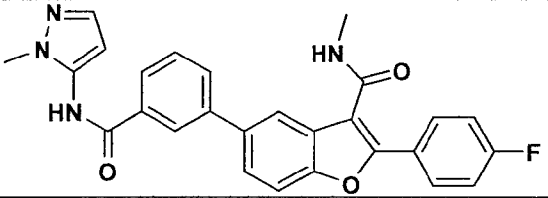
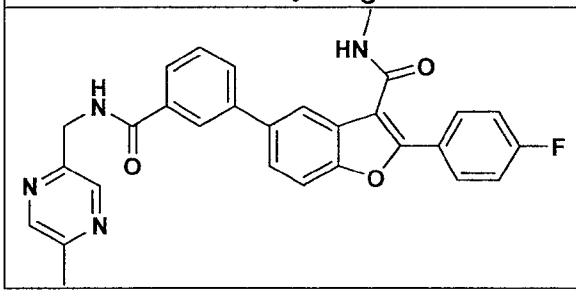
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A

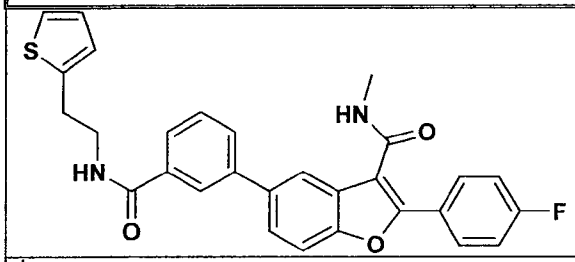
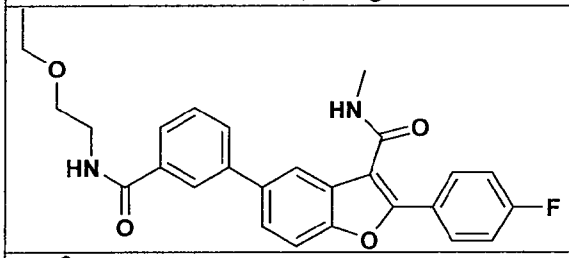
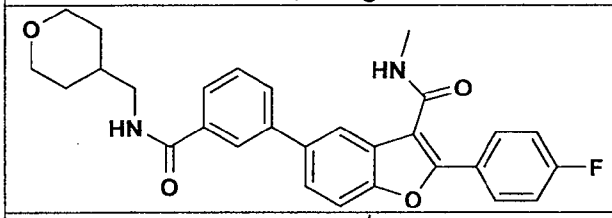
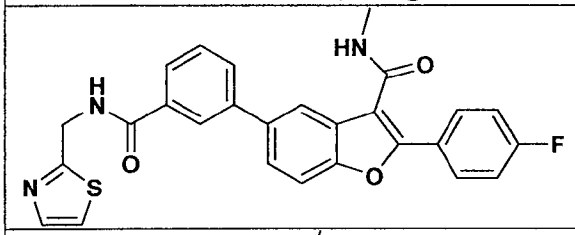
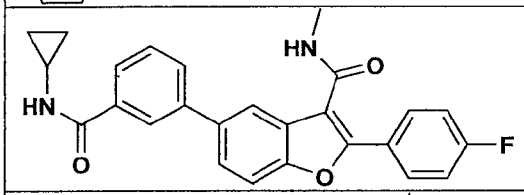
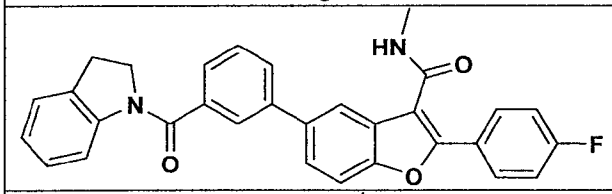
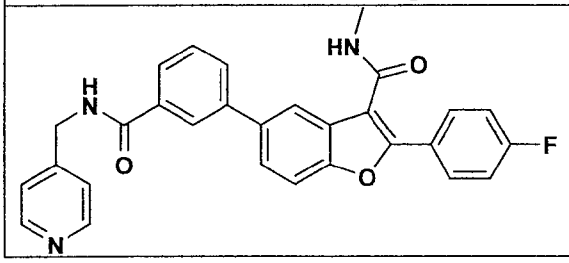
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

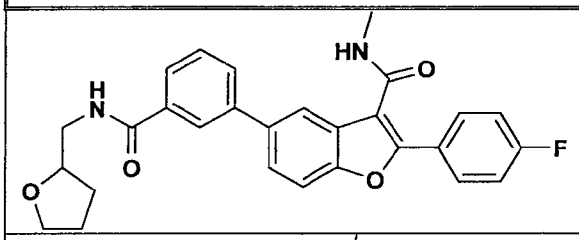
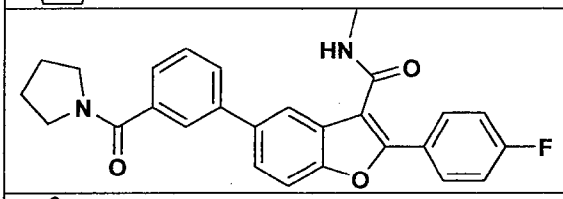
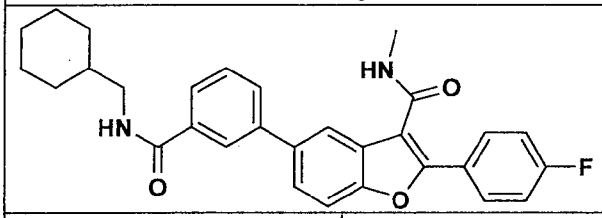
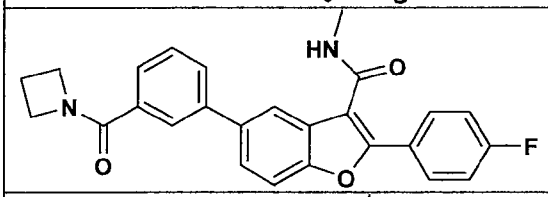
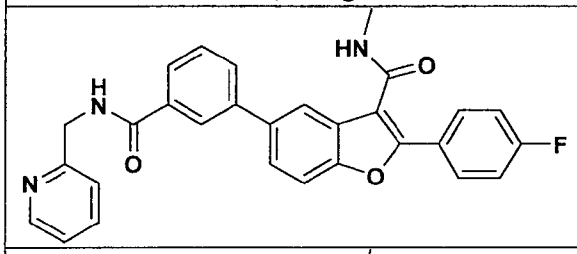
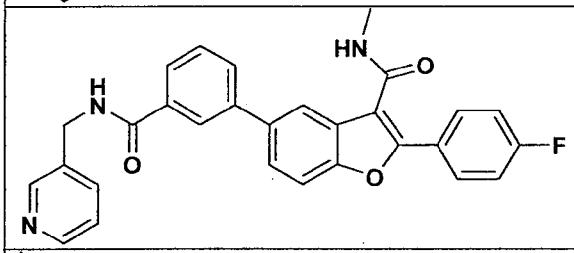
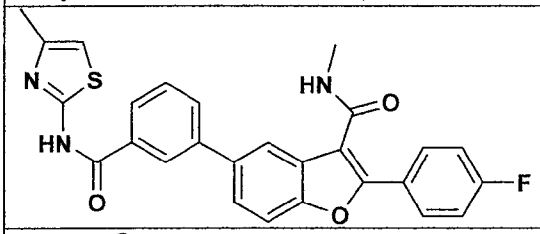
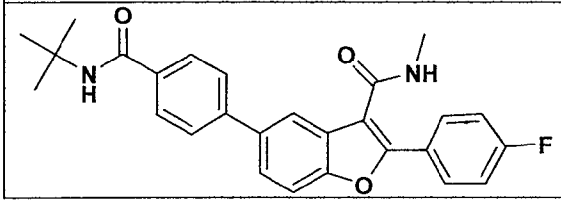
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	C	A
	A	A

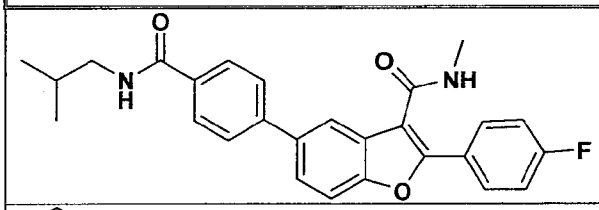
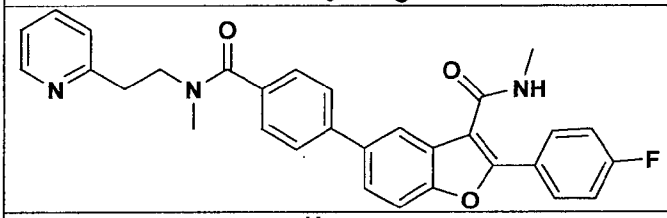
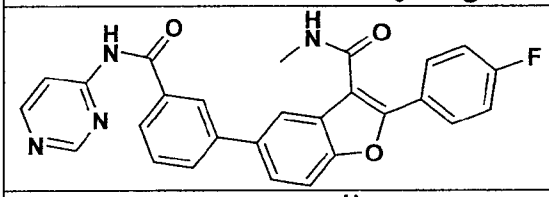
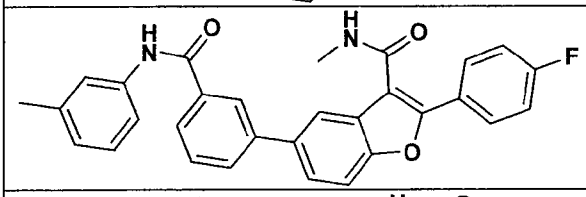
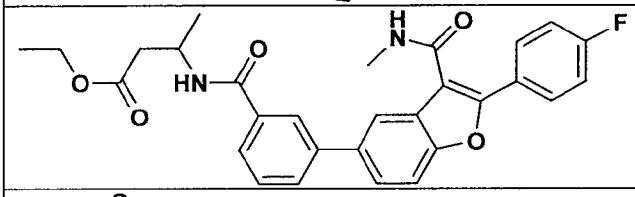
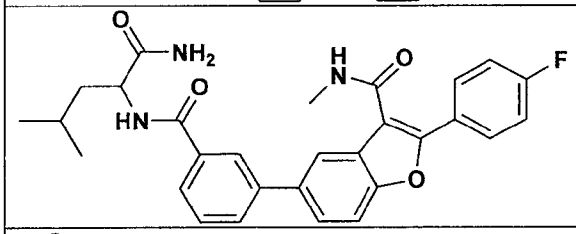
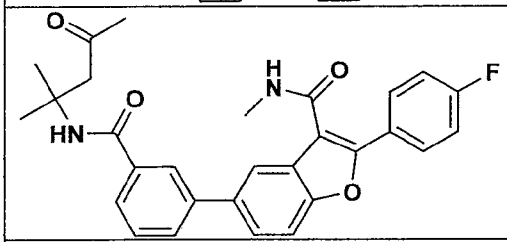
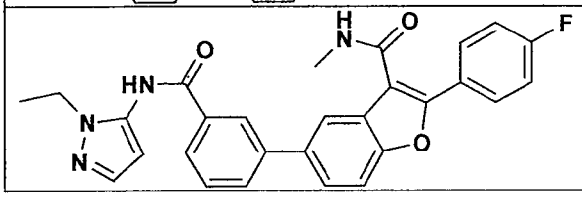
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

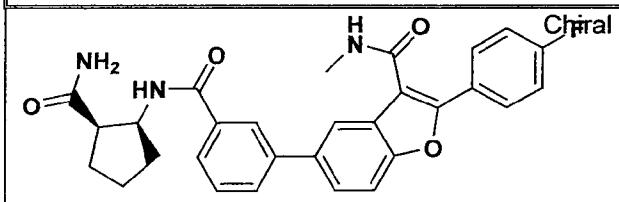
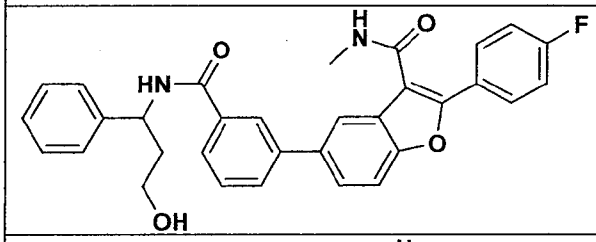
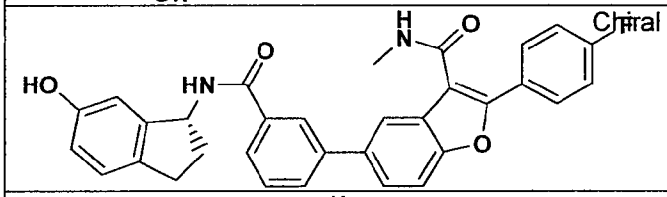
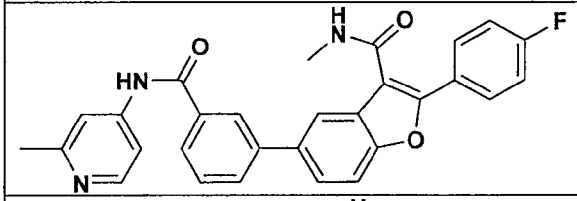
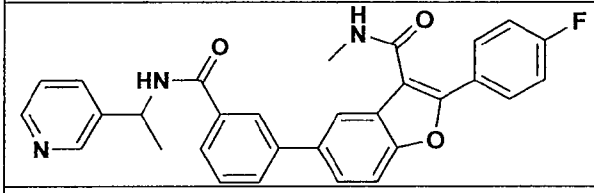
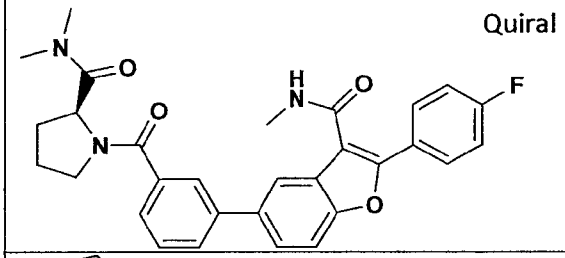
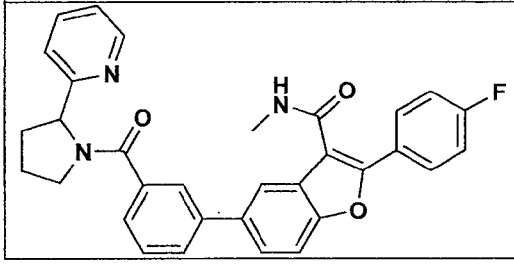
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	E	B
	E	F
	E	H
	E	F
	E	B

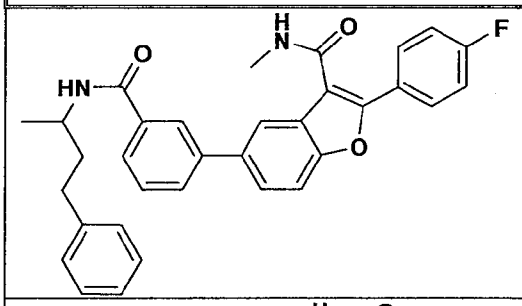
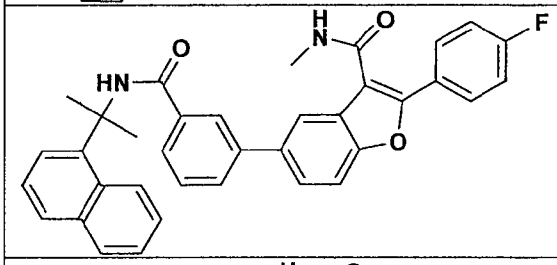
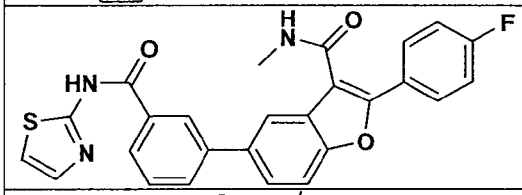
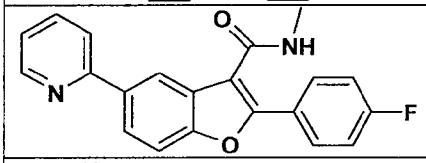
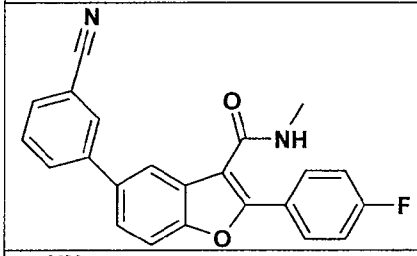
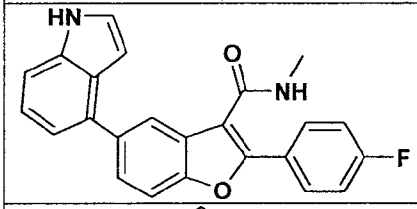
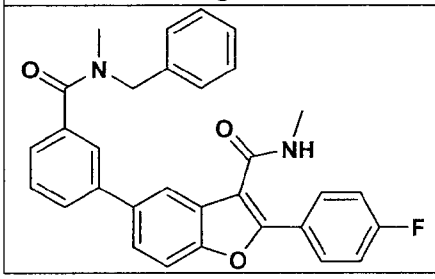
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	B
	B	B
	A	A
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B

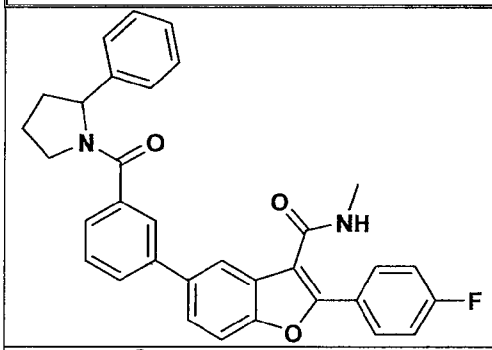
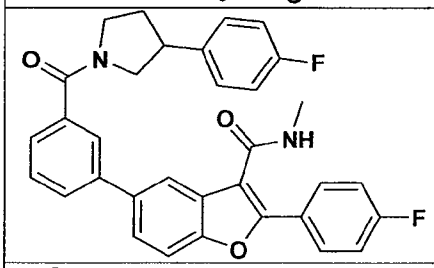
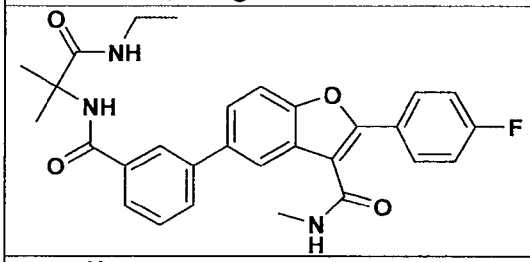
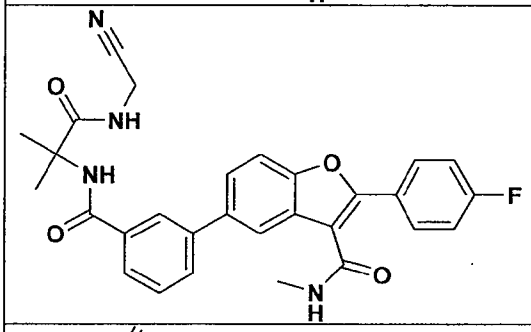
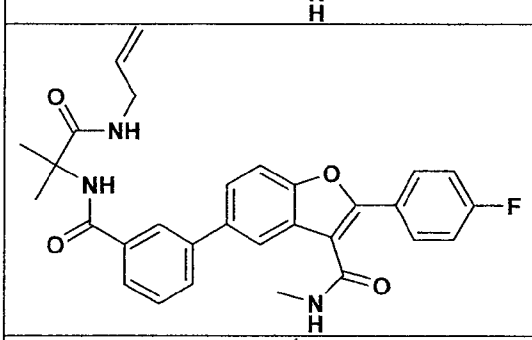
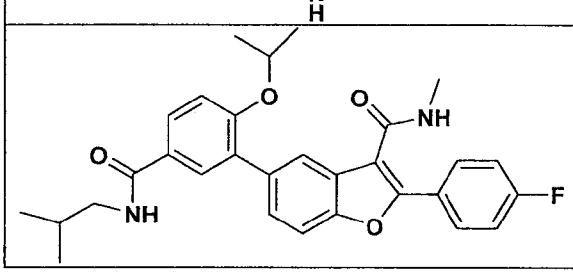
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	A	B
	A	B
	B	B
	B	B
	C	B
	A	B

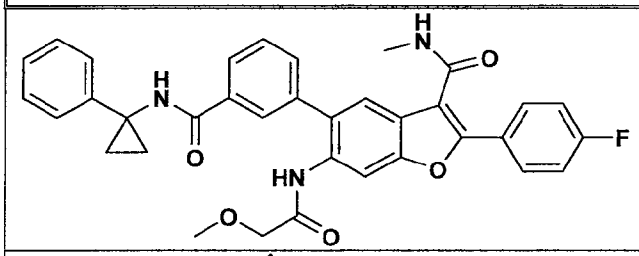
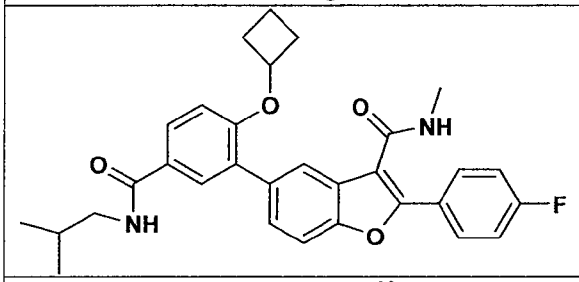
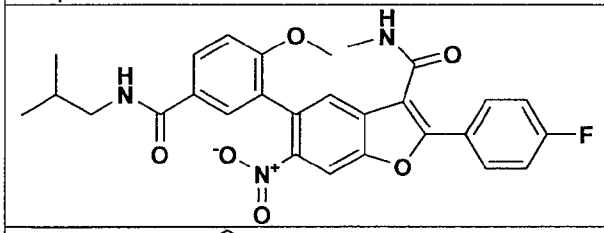
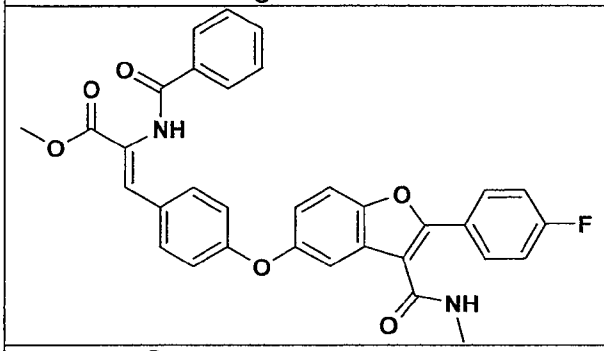
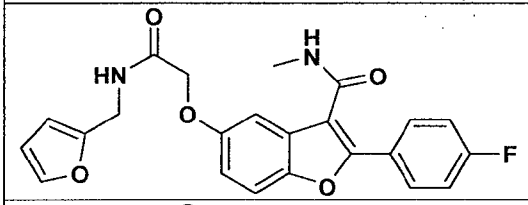
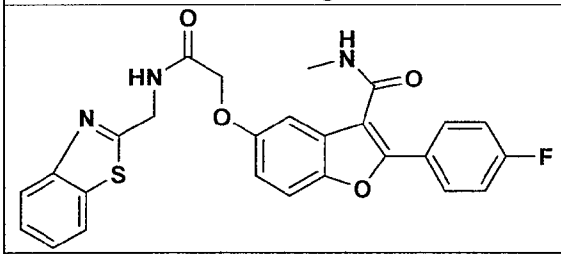
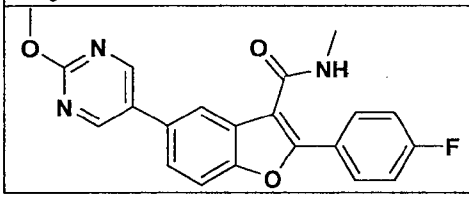
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	B
	B	B
	A	B
	B	B
	A	B
	A	B
	A	B
	C	B

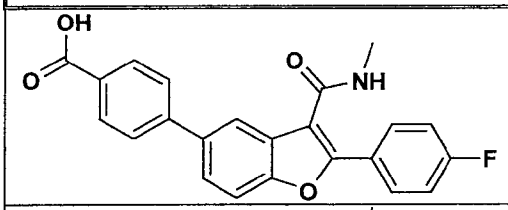
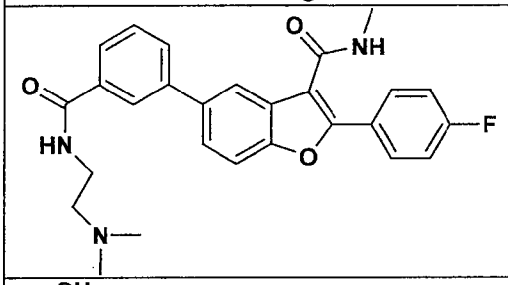
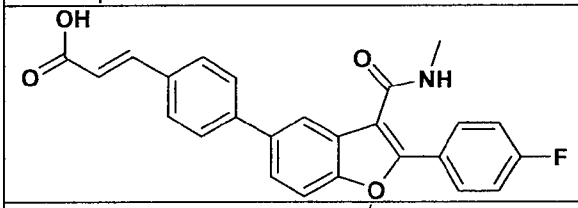
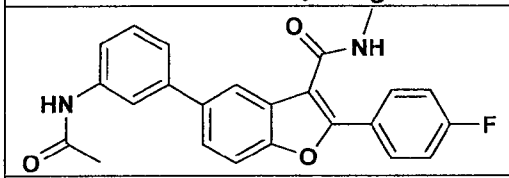
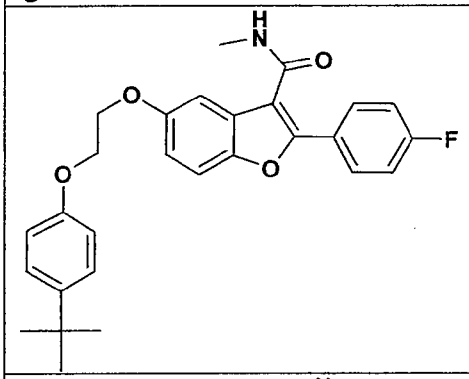
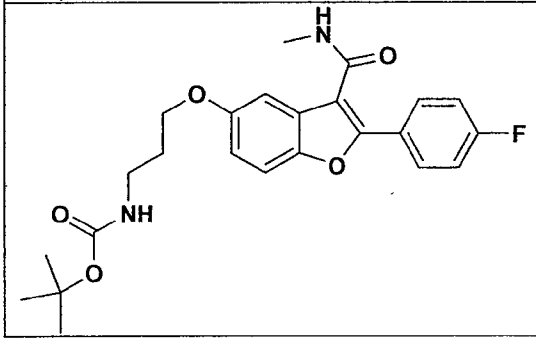
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	B
	A	A
	B	B
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B
	B	B

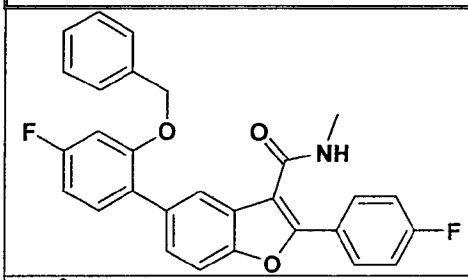
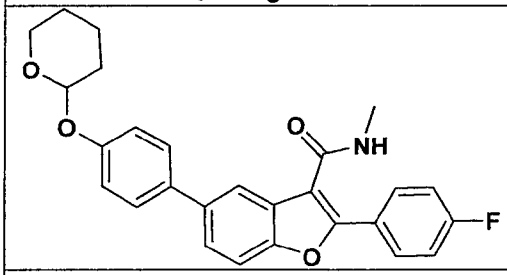
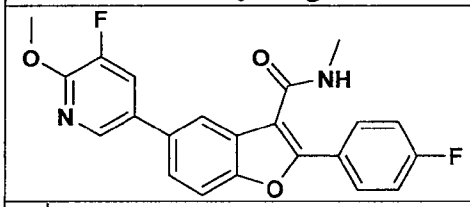
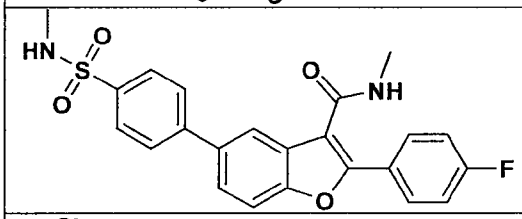
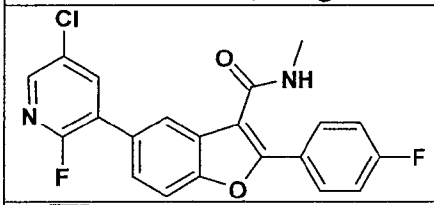
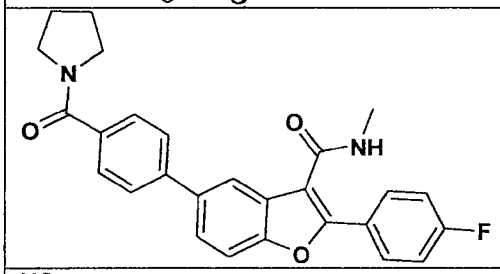
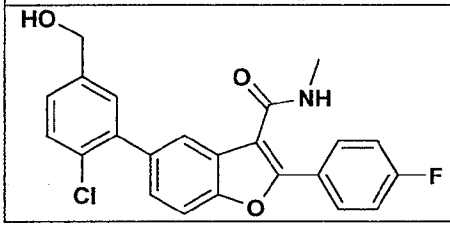
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	A	B
	G	B
	C	B
	A	B
	B	B
	B	B

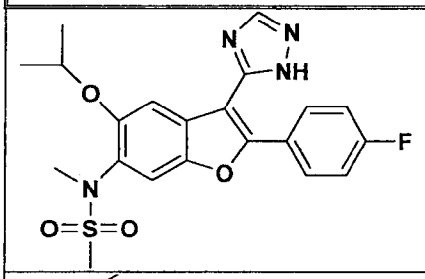
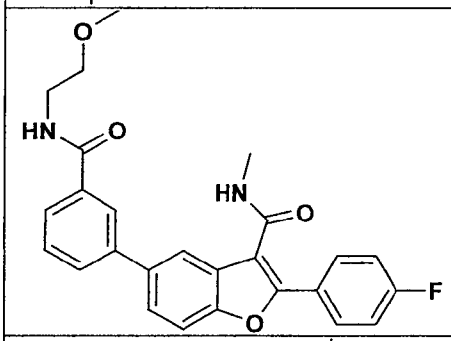
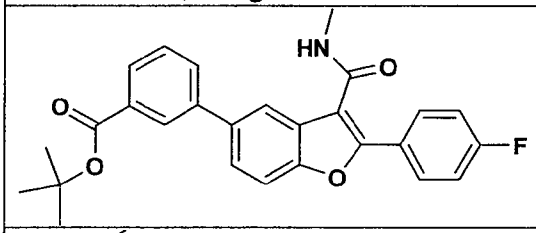
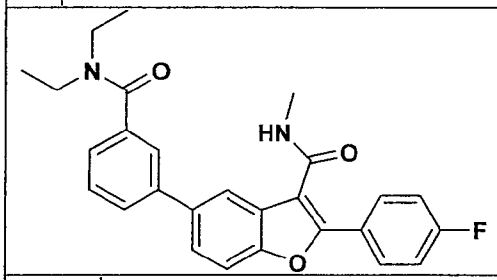
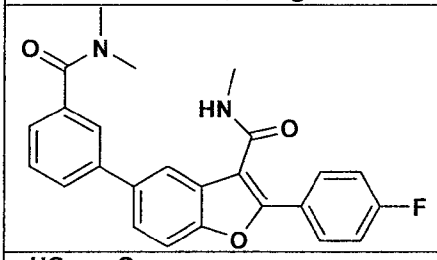
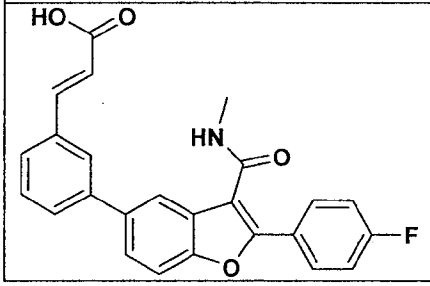
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	A	B
	C	B
	E	B
	E	B
	B	B

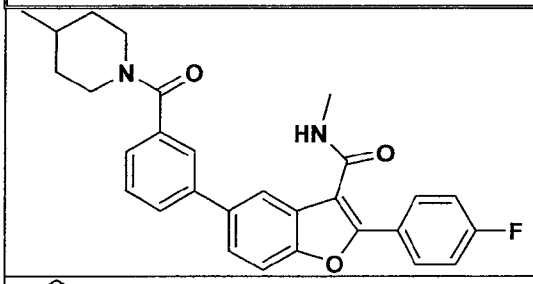
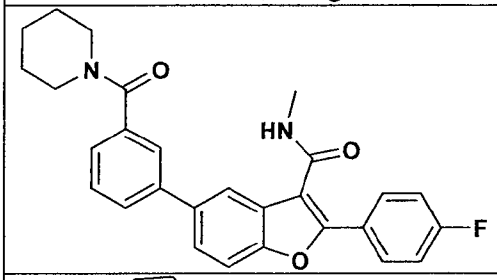
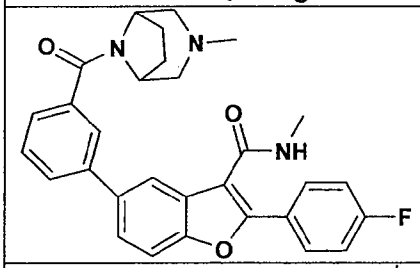
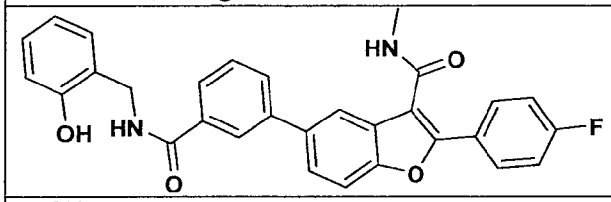
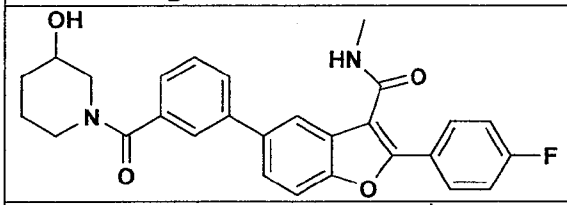
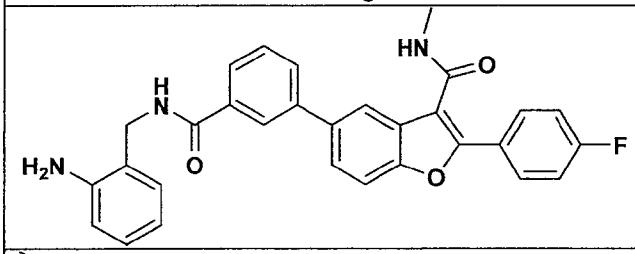
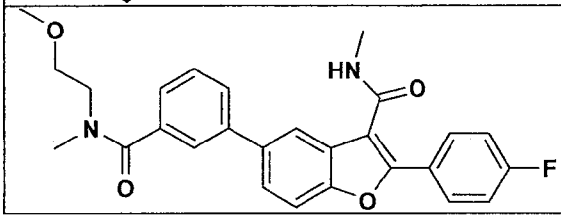
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	B	B
	B	B
	A	B
	B	B
	B	B

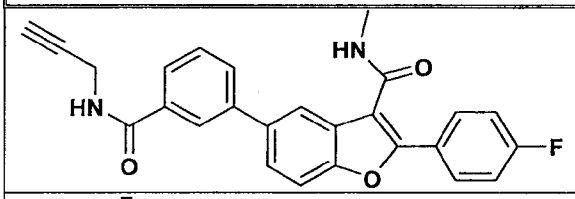
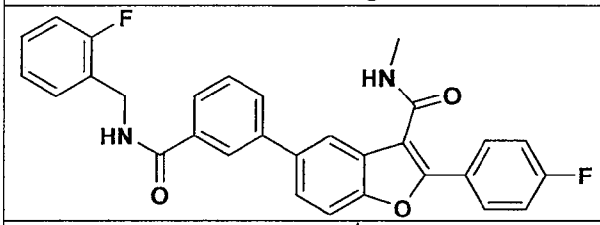
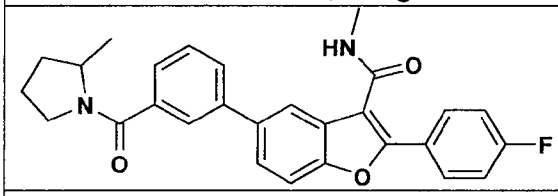
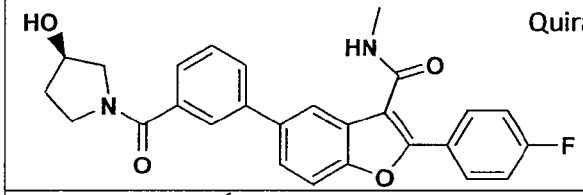
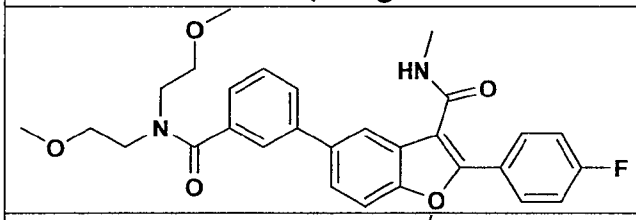
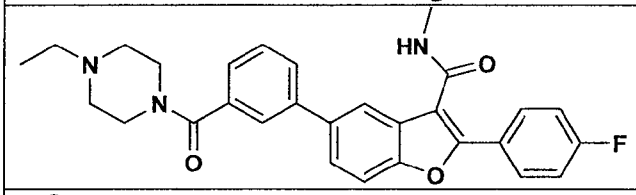
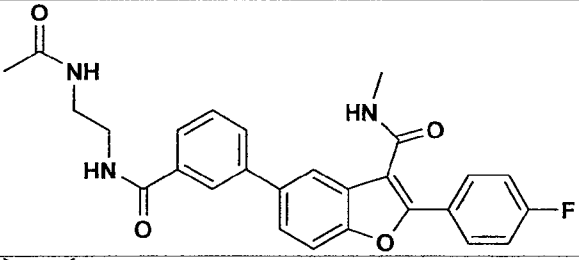
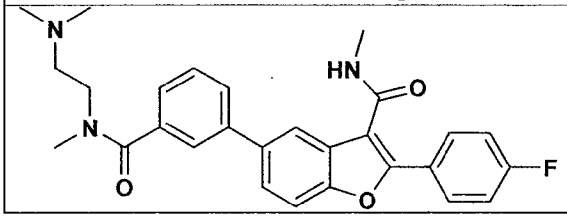
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	G	B
	B	B
	C	C
		C
		C
	C	C

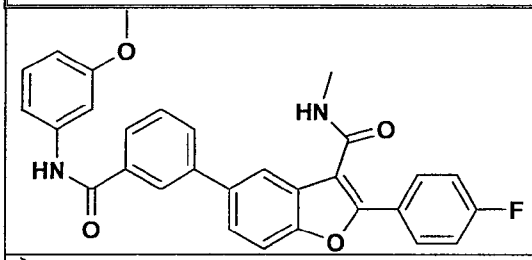
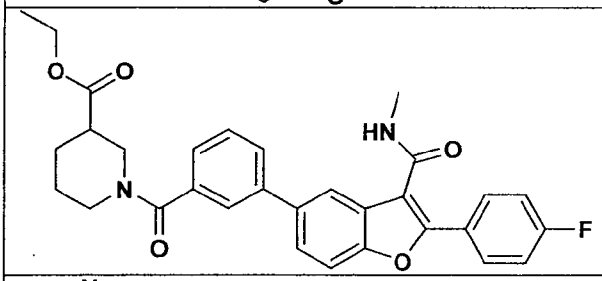
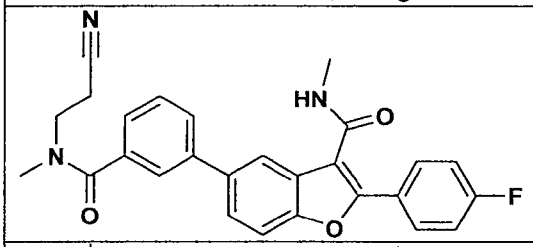
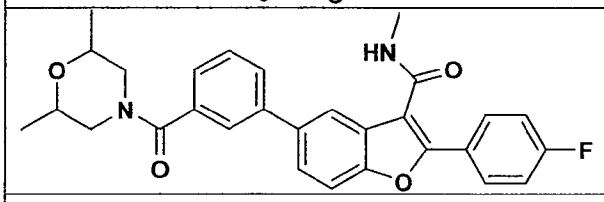
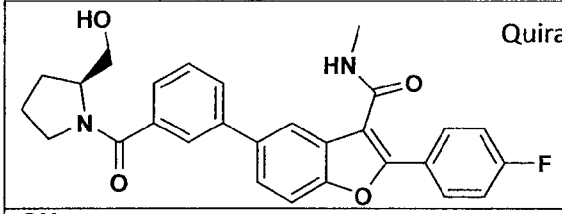
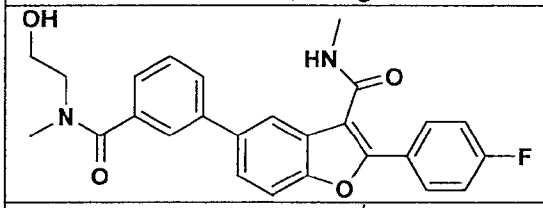
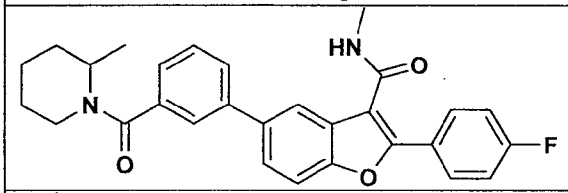
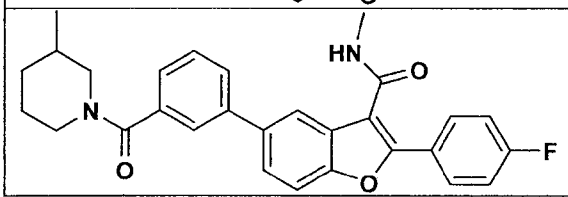
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
	E	C
	C	C

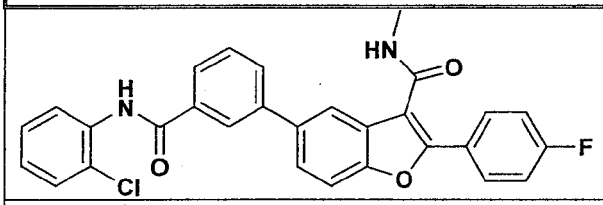
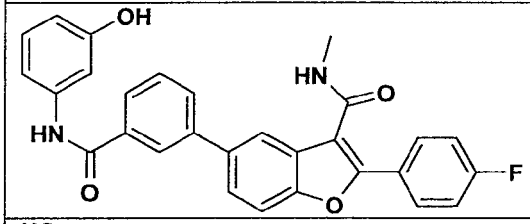
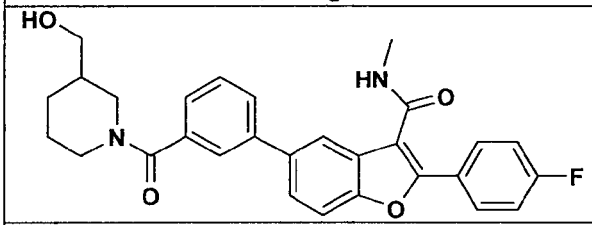
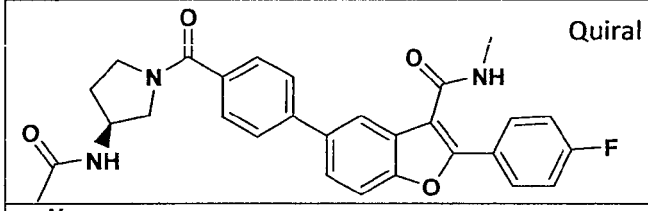
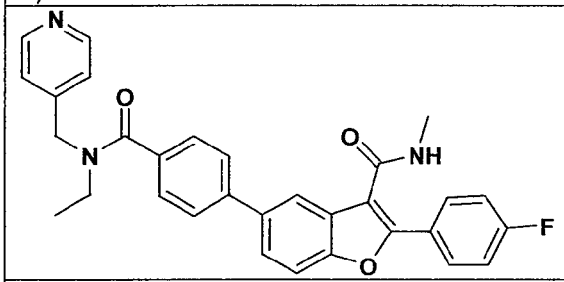
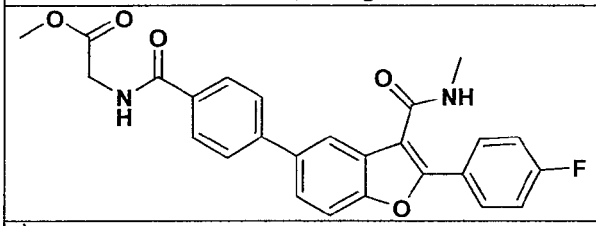
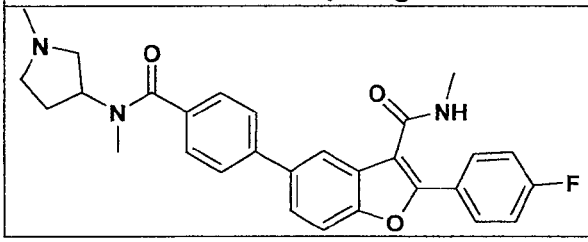
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	C
	E	C
	E	C
	E	C
	E	C
	C	C
	E	C

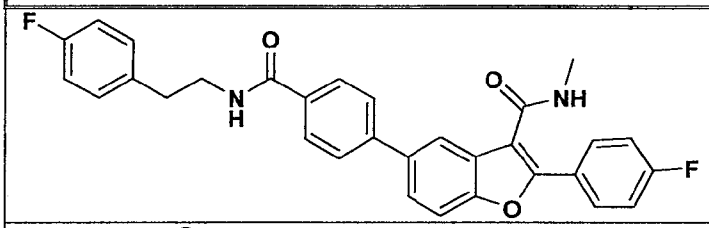
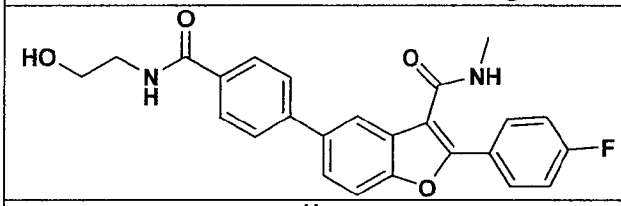
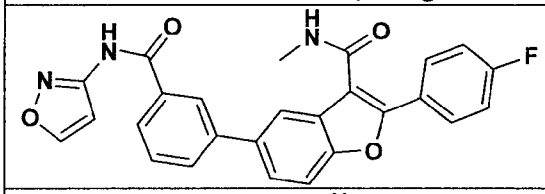
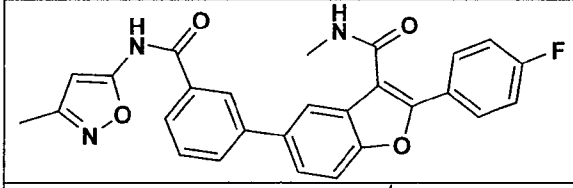
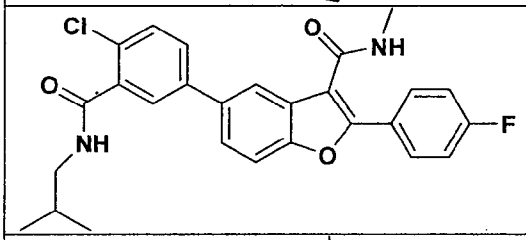
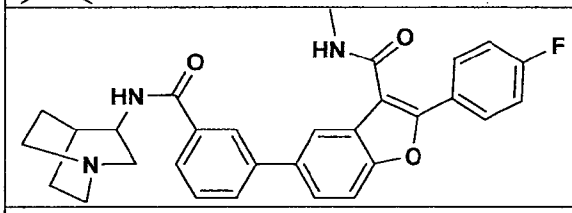
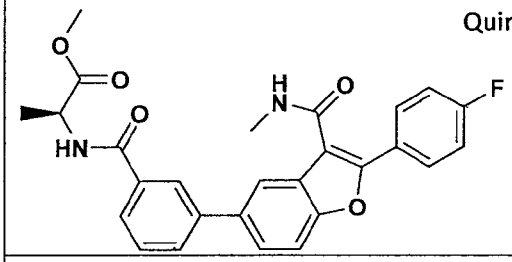
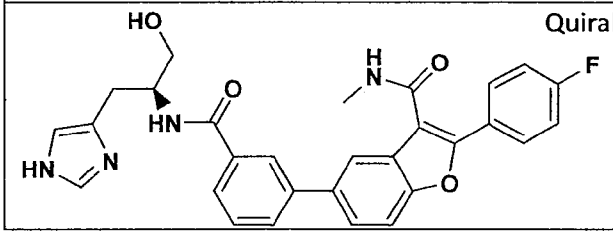
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
	C	C
	B	C

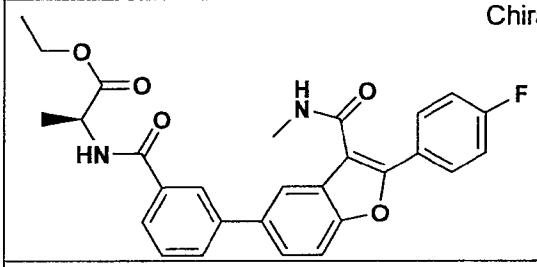
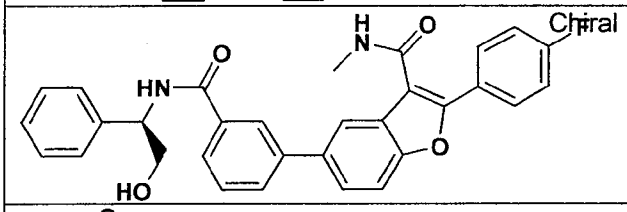
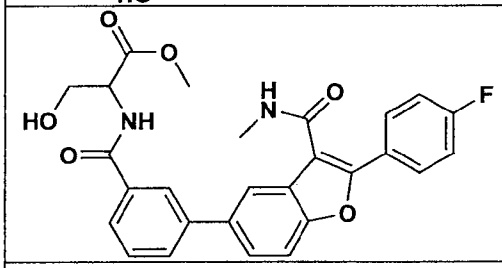
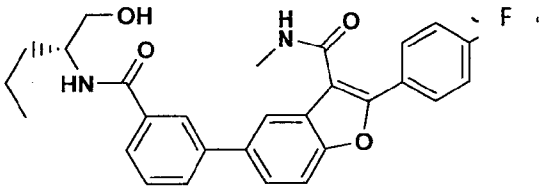
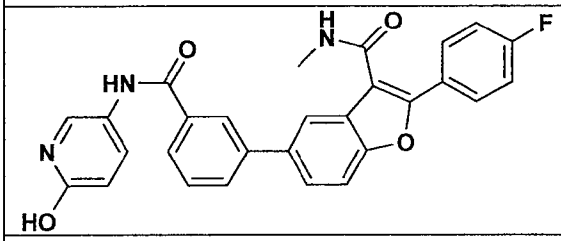
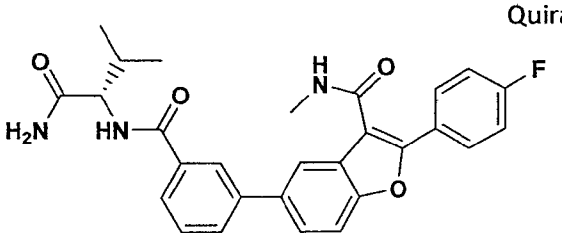
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	B	C
	C	C
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C

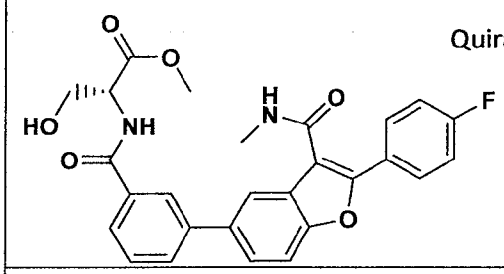
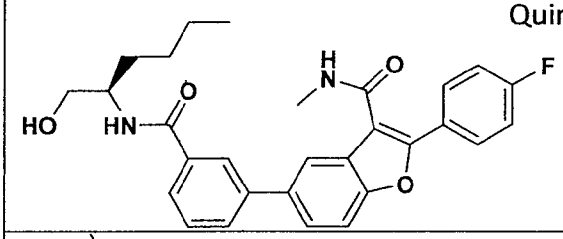
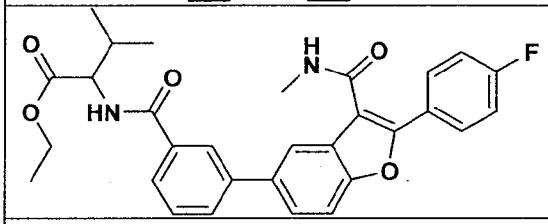
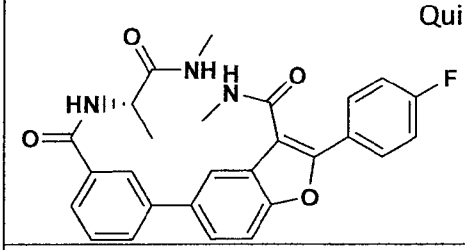
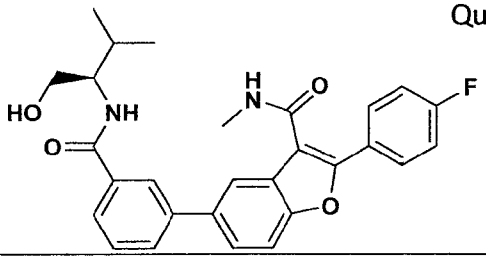
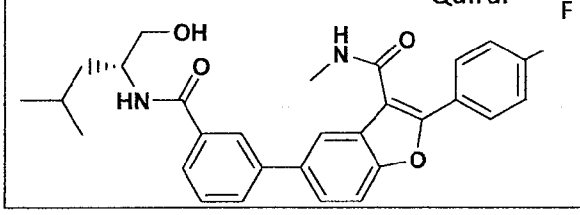
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	C
	B	C
	B	C
 Quiral	C	C
	C	C
	C	C
	C	C
	E	C

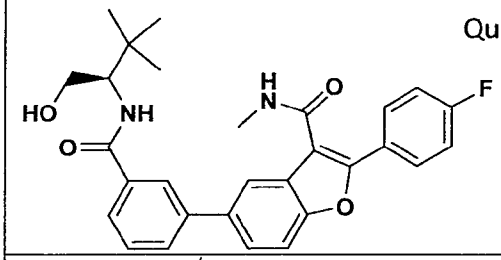
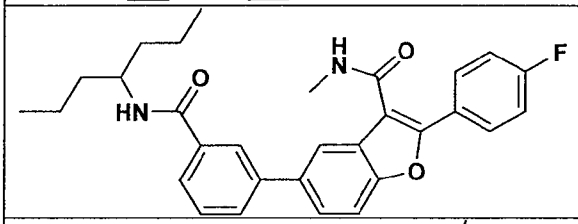
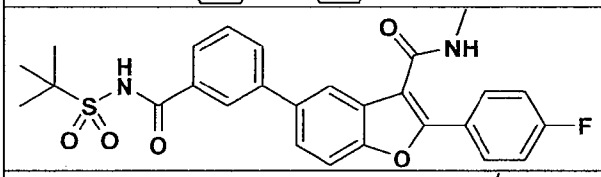
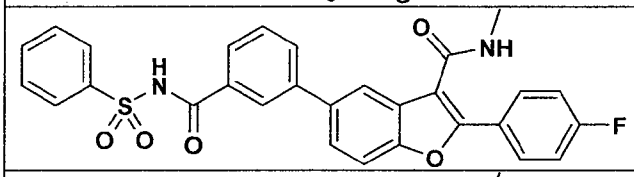
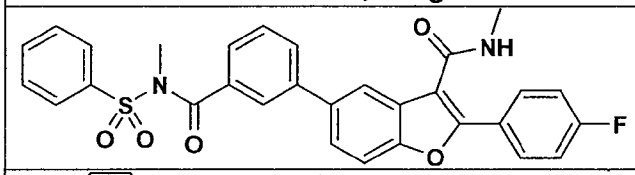
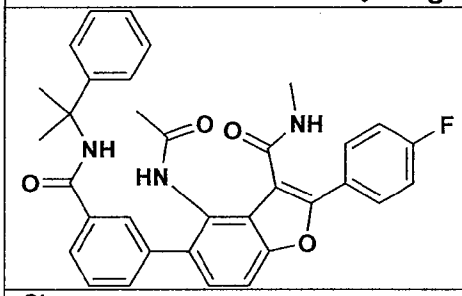
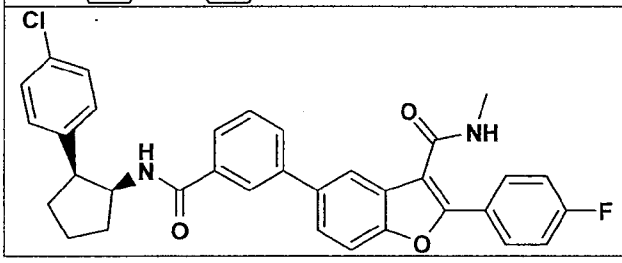
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	C	C
	B	C
	C	C
 Quiral	B	C
	C	C
	B	C
	C	C

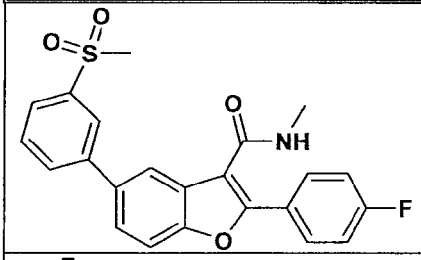
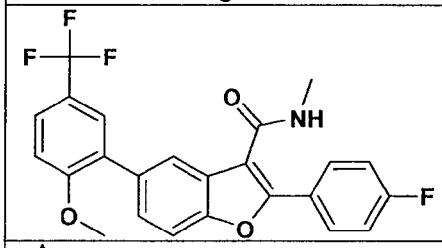
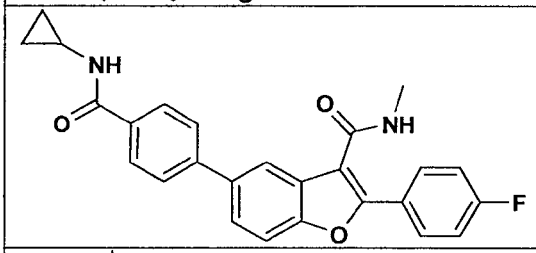
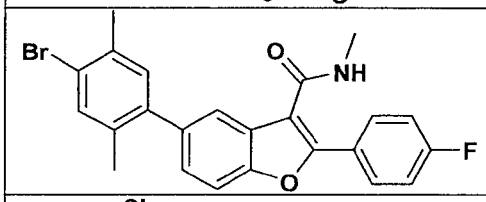
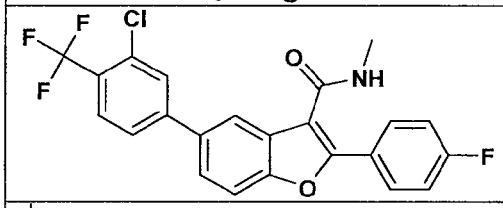
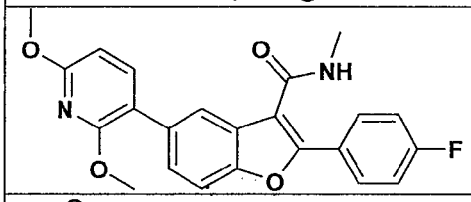
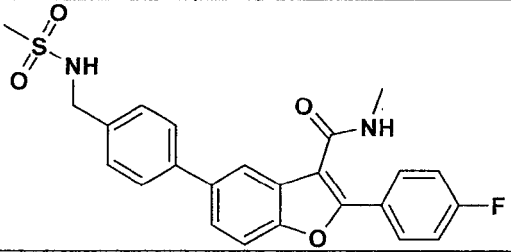
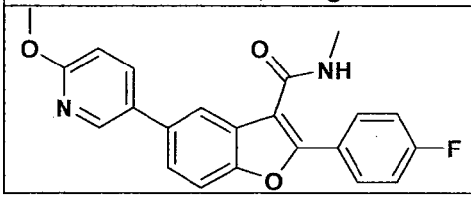
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	C	C
	C	C
 Quiral	C	C
	E	C
	E	C
	E	C

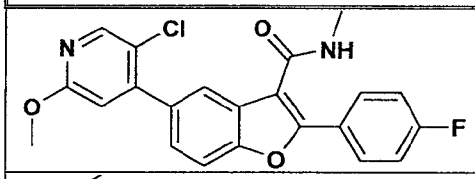
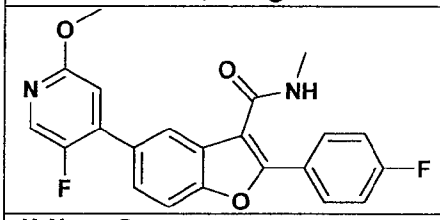
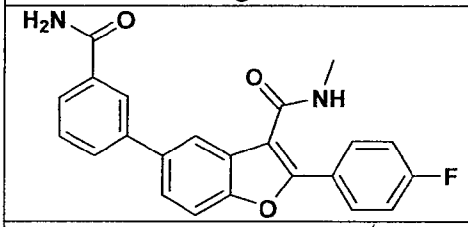
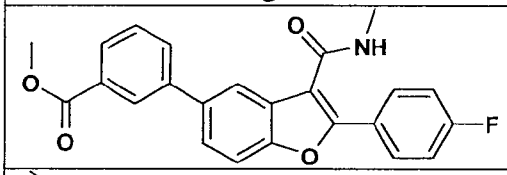
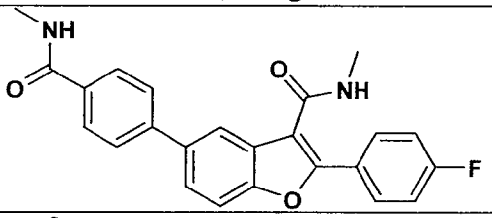
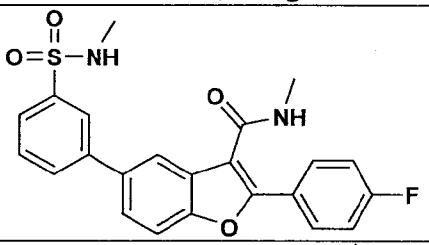
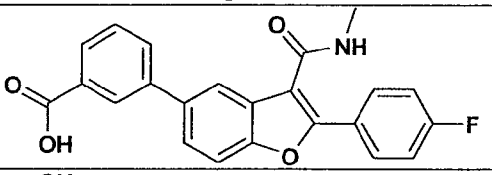
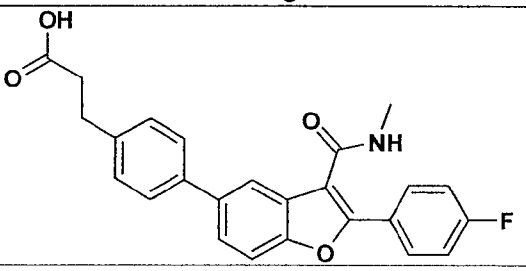
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	C
	E	C
	B	C
	C	C
	C	C
	C	C
Quiral 	A	C
Quiral 	C	C

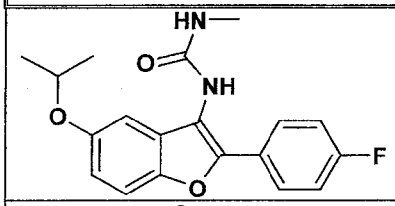
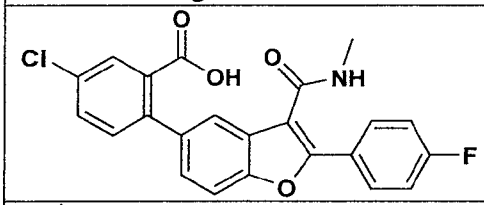
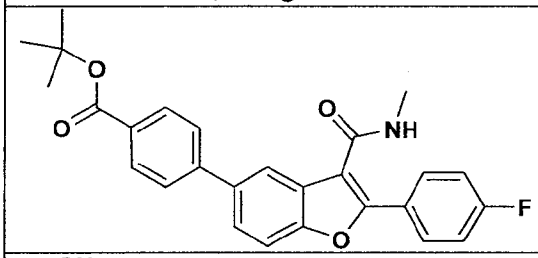
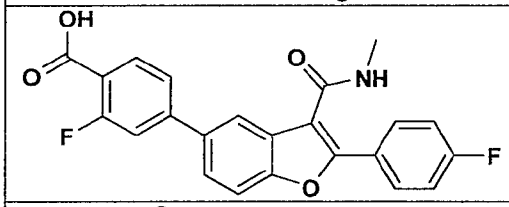
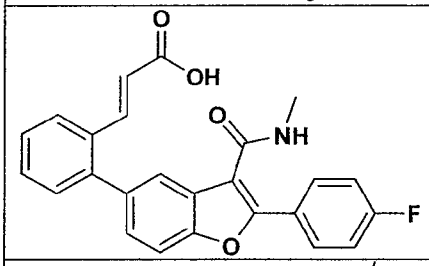
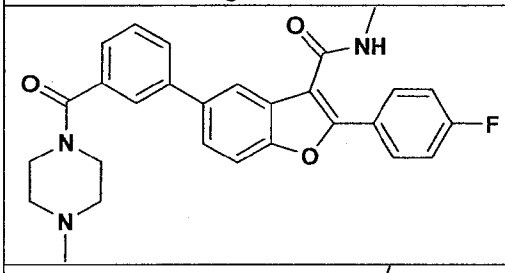
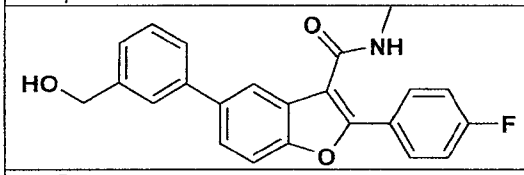
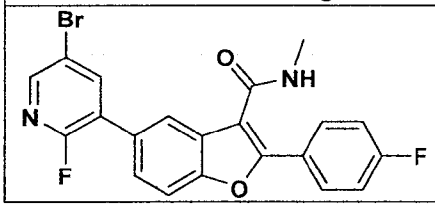
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
Chiral 	A	C
	B	C
	B	C
Quiral 	C	C
	C	C
Quiral 	B	C

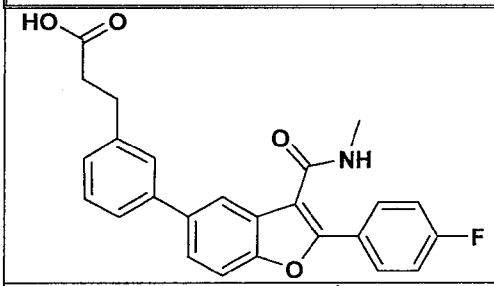
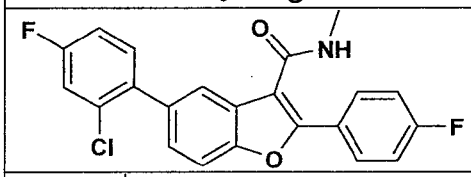
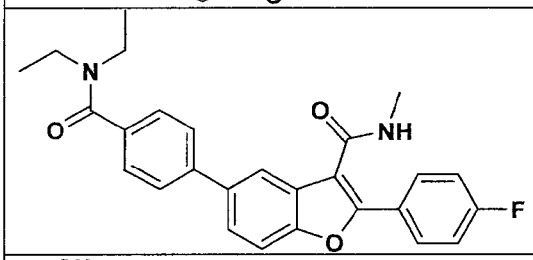
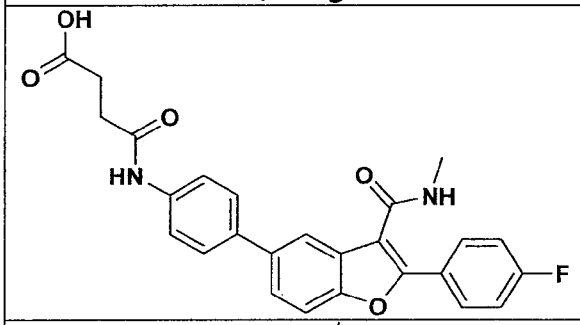
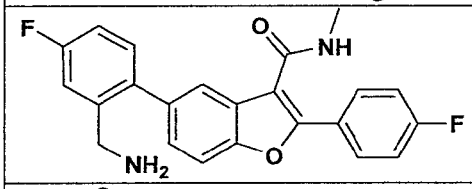
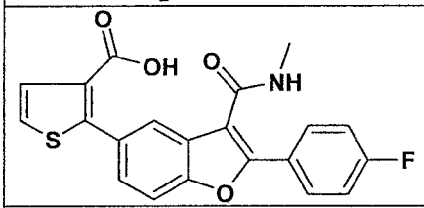
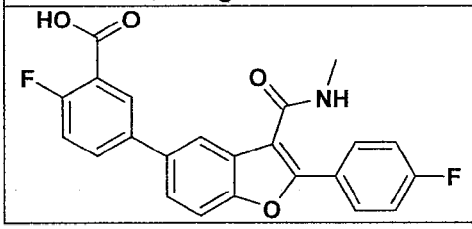
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
 Quiral	B	C
 Quiral	B	C
	B	C
 Quiral	B	C
 Quiral	B	C
 Quiral	C	C

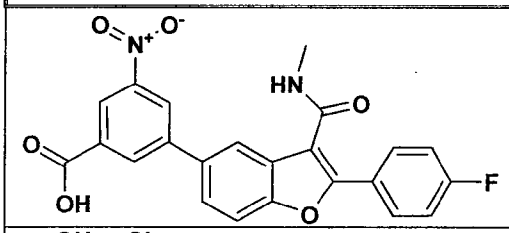
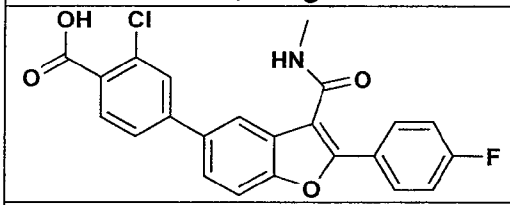
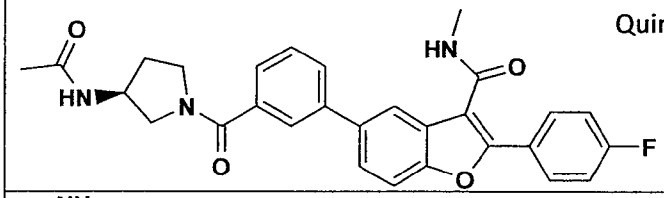
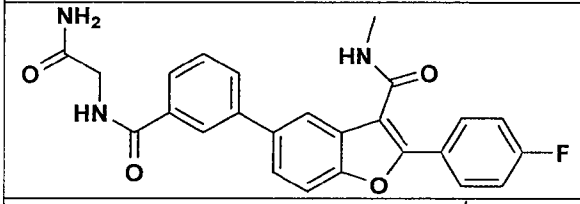
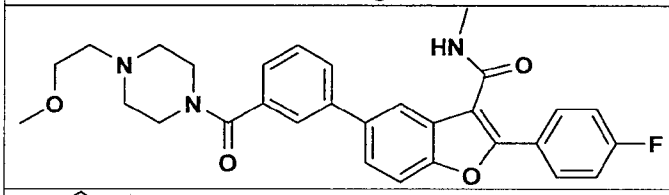
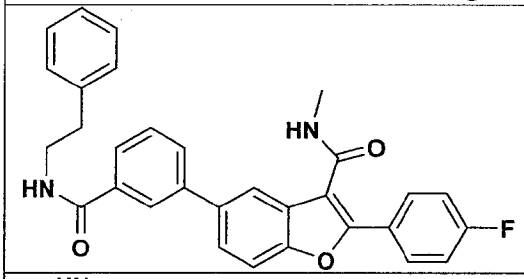
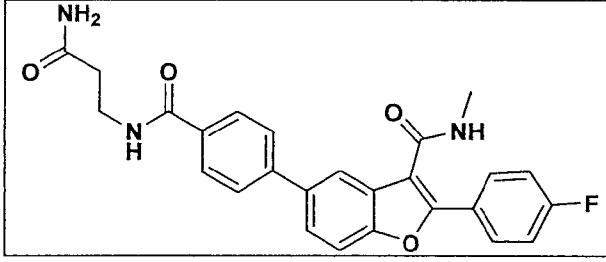
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
 Quiral	C	C
	F	C
	A	C
	A	C
	G	C
	C	C
	E	C

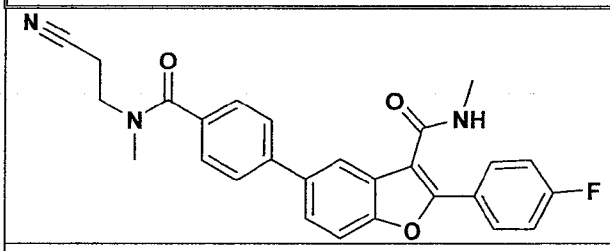
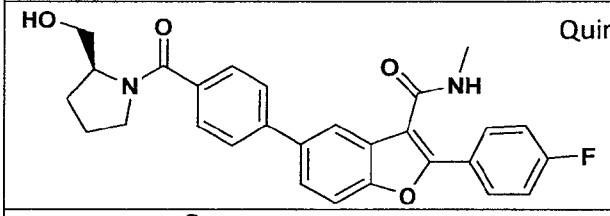
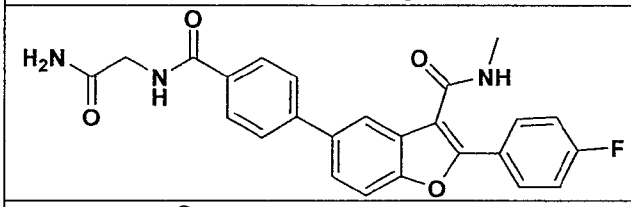
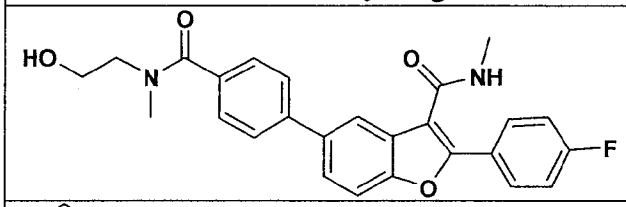
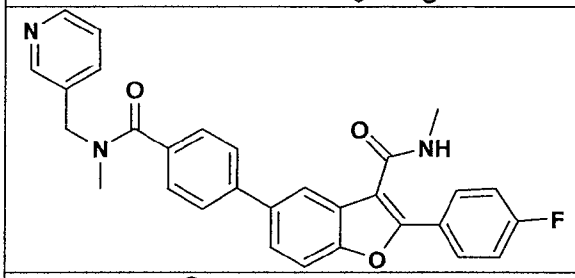
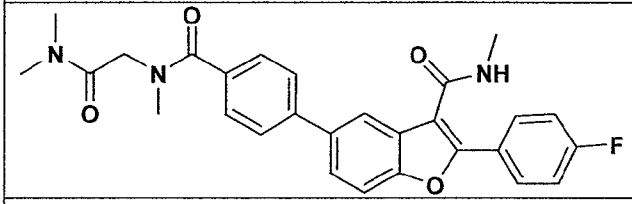
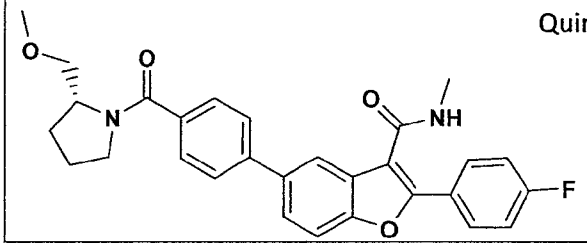
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	C
	E	J
	E	K
	E	J
	E	K
	E	K
	E	K
	E	K

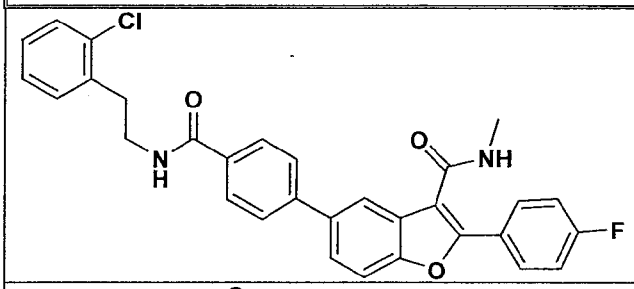
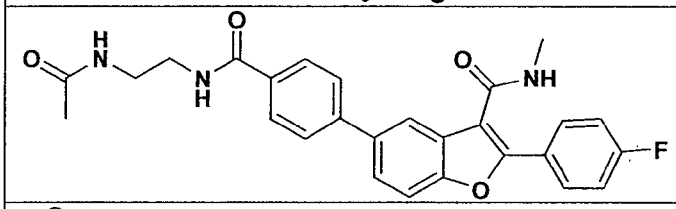
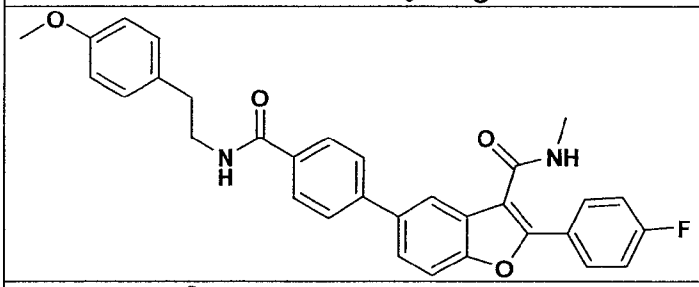
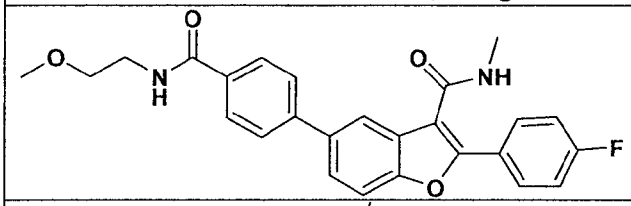
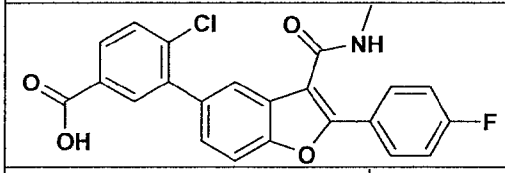
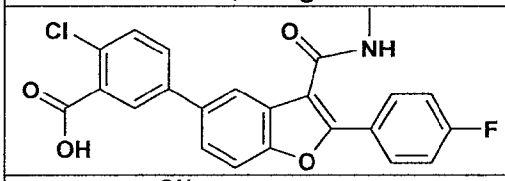
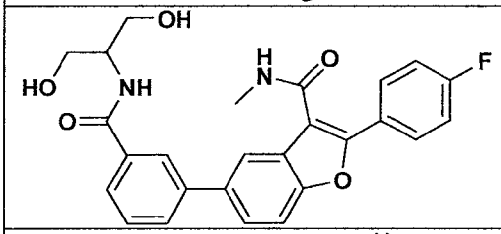
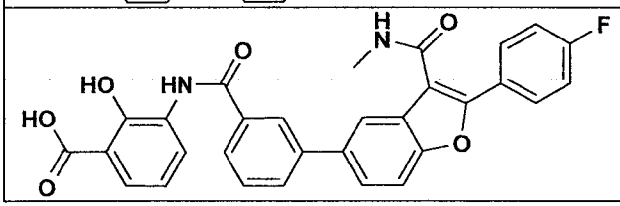
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	K
	E	H
	C	J
	E	J
	E	J
	E	J
	C	E
	C	E

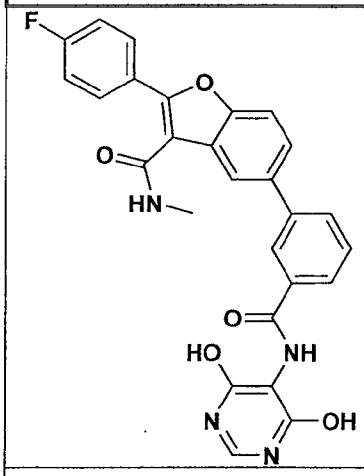
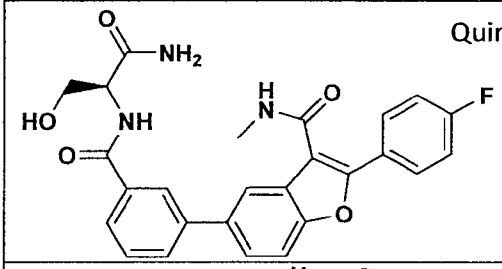
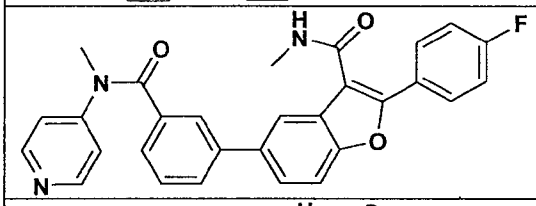
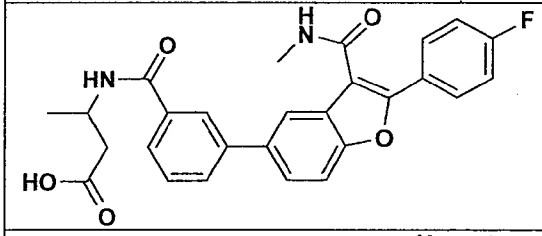
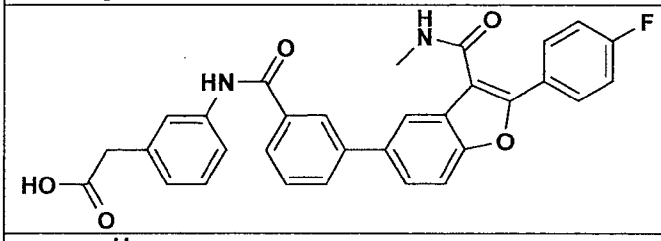
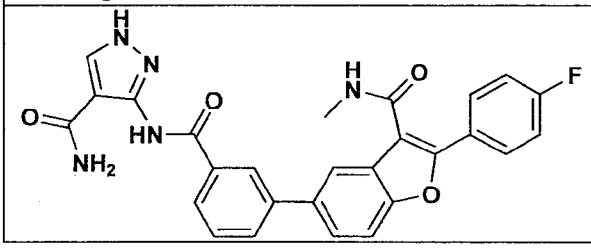
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	E
	C	E
	E	E
	C	E
	C	E
	E	E
	E	E
	E	E

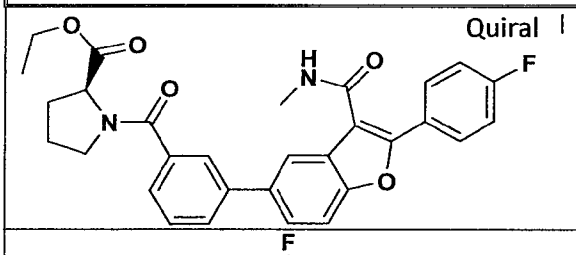
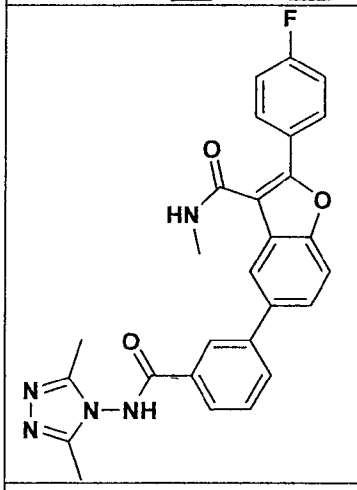
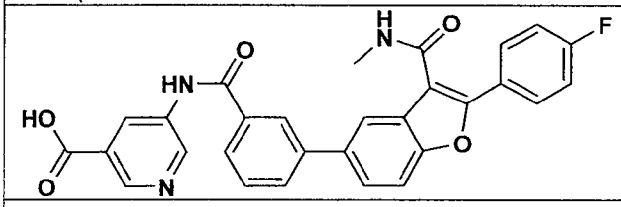
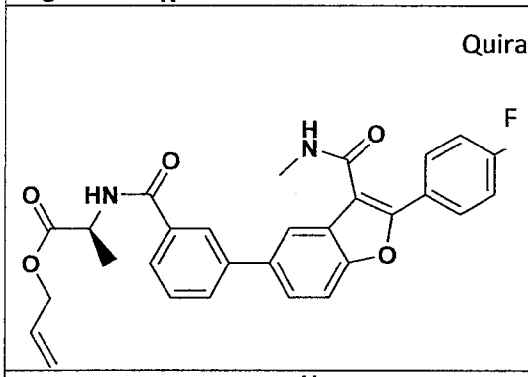
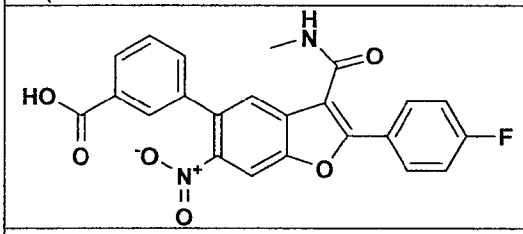
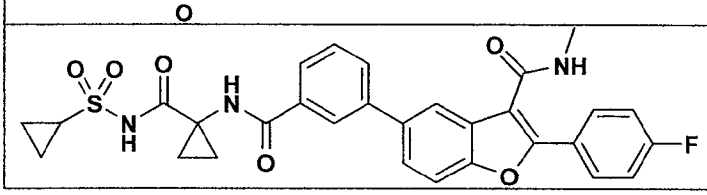
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	E
	E	E
	C	E
	C	E
	E	E
	E	E
	C	E

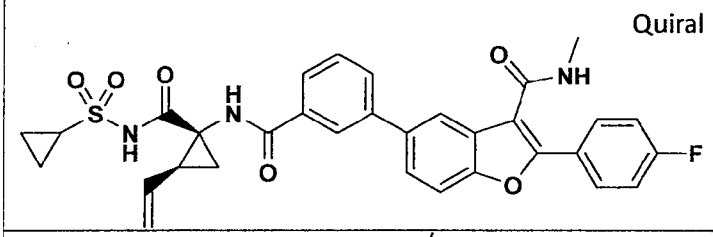
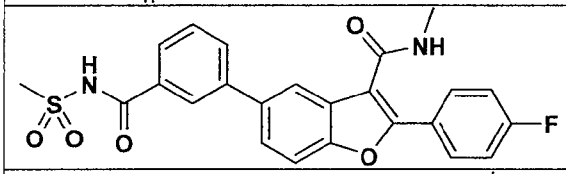
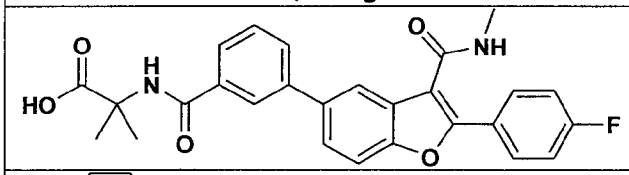
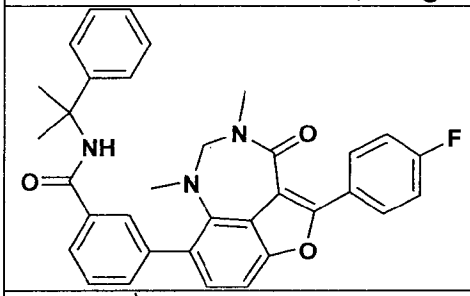
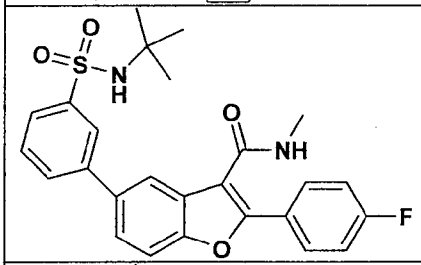
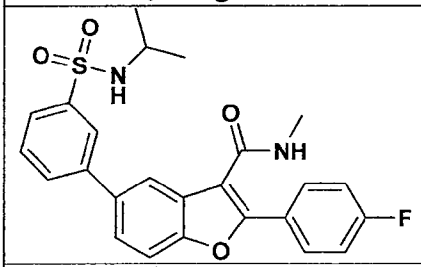
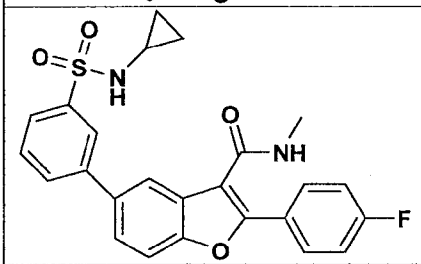
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	E
	C	E
 Quiral	C	E
	E	E
	E	E
	E	E
	E	E

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	E
 Quiral	E	E
	E	E
	C	E
	C	E
	E	E
 Quiral	E	E

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	E
	E	E
	E	E
	E	E
	C	E
	C	E
	C	E
	B	E

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	E
 Quiral	C	E
	C	E
	B	E
	A	E
	C	E

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
 Quiral	C	E
	B	E
	B	E
 Quiral	A	E
	C	E
	A	E

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
 Quiral	B	E
	B	E
	B	E
	E	E
	I	E
	E	E
	E	E

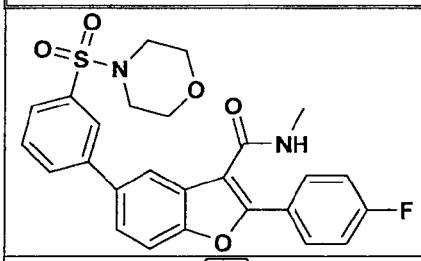
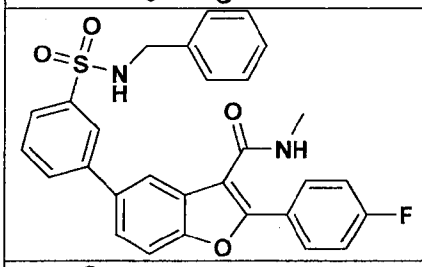
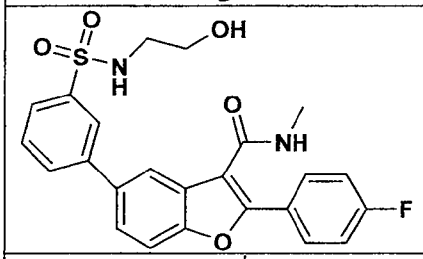
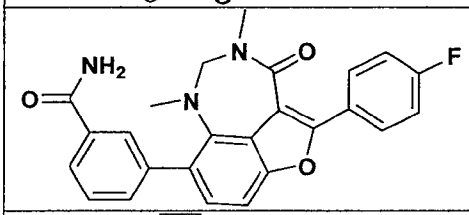
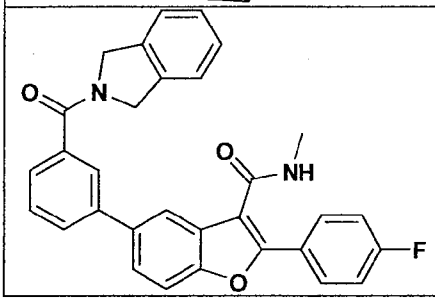
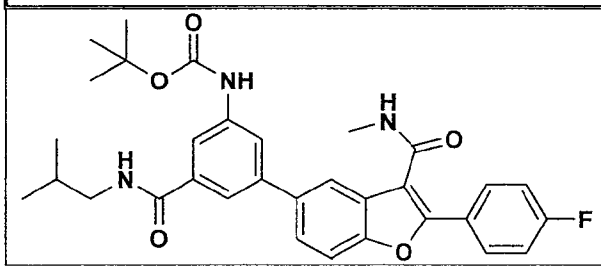
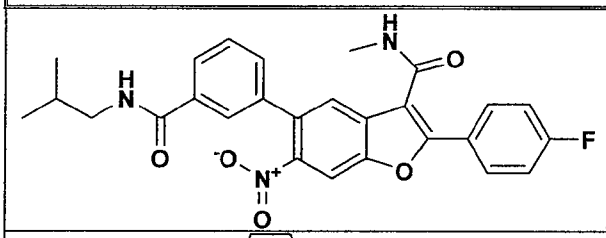
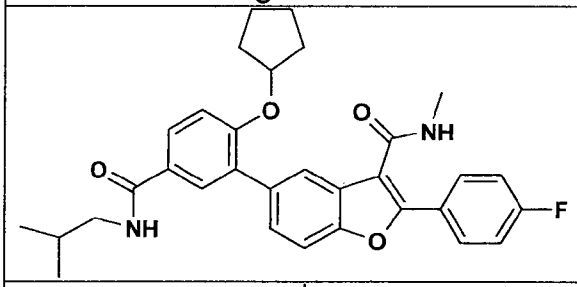
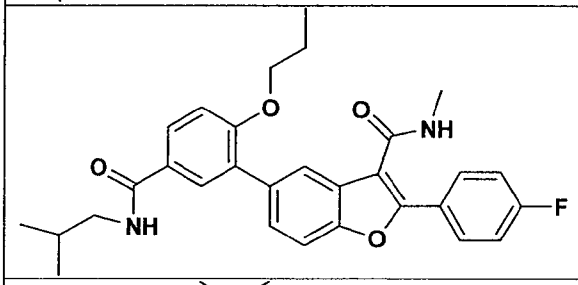
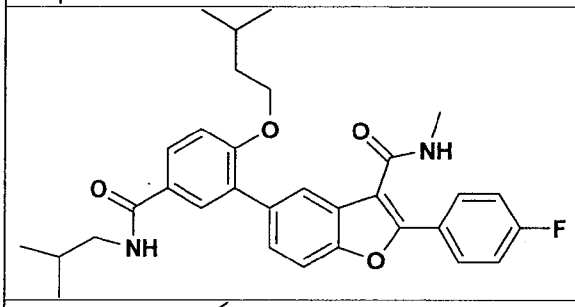
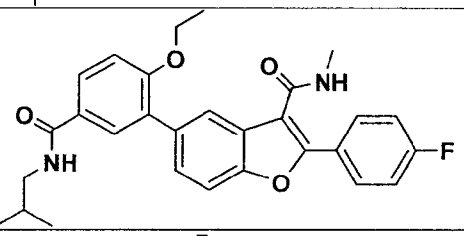
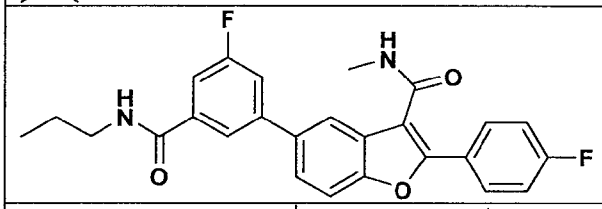
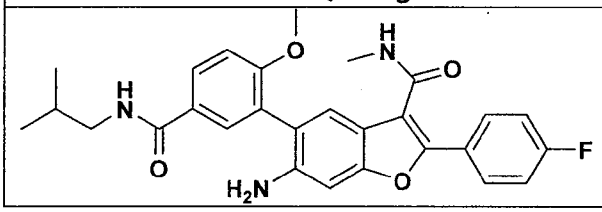
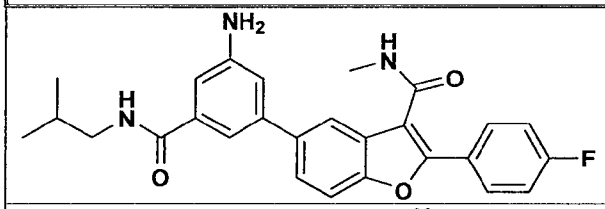
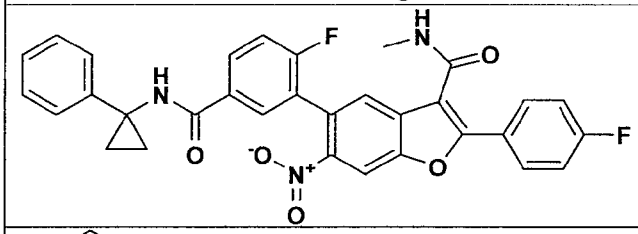
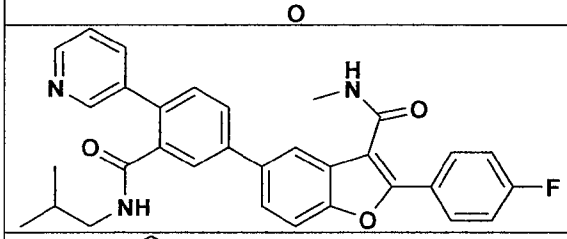
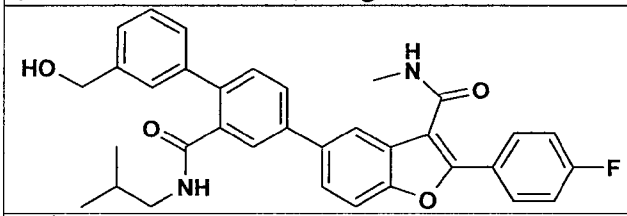
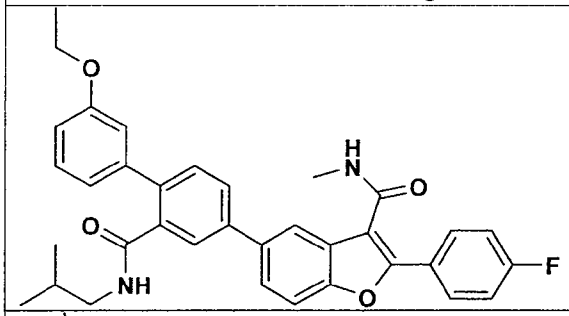
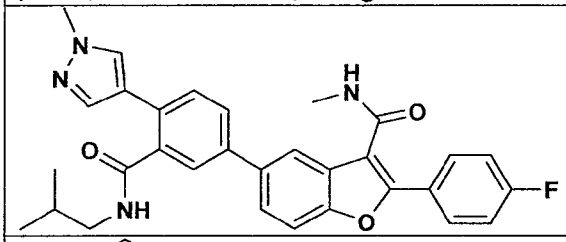
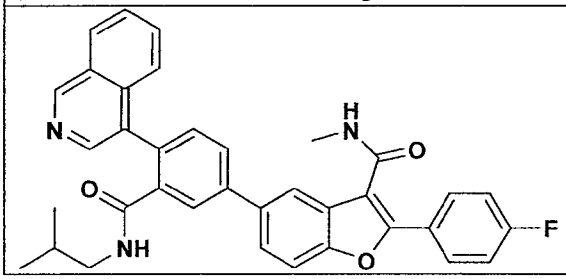
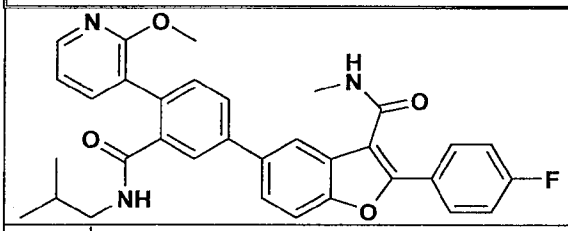
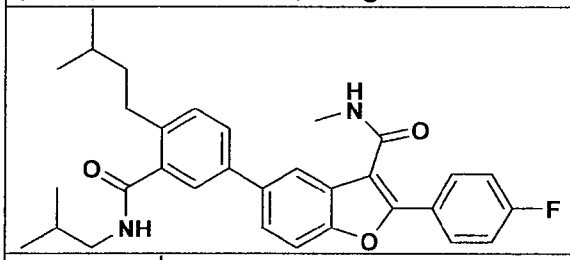
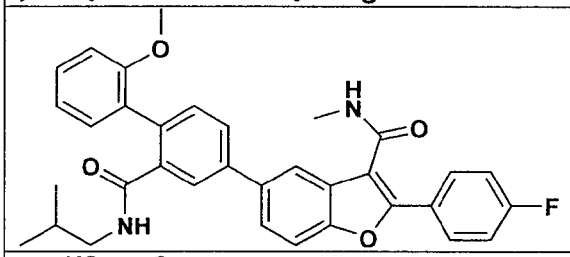
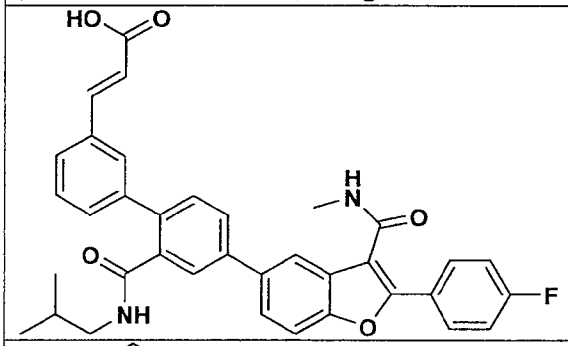
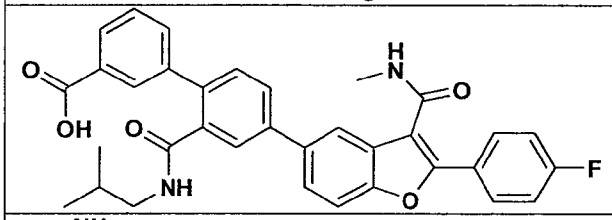
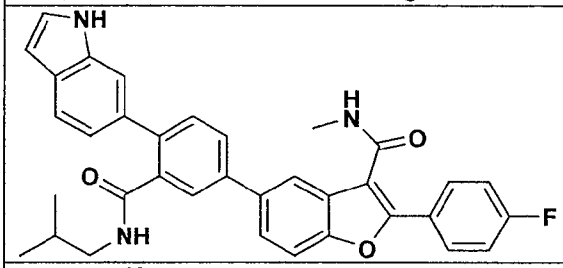
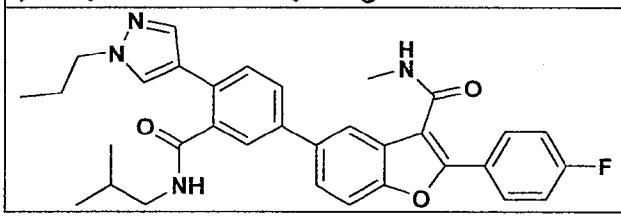
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	E
	E	E
	C	E
	E	E
	F	E

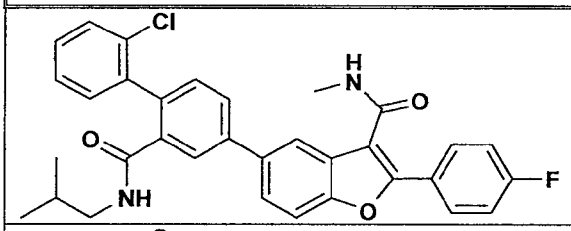
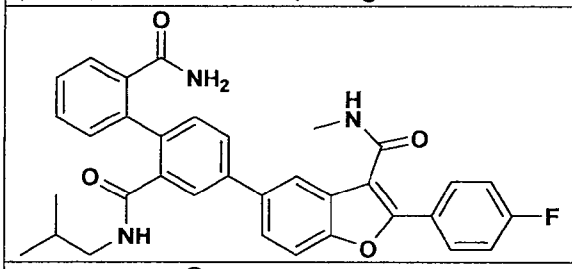
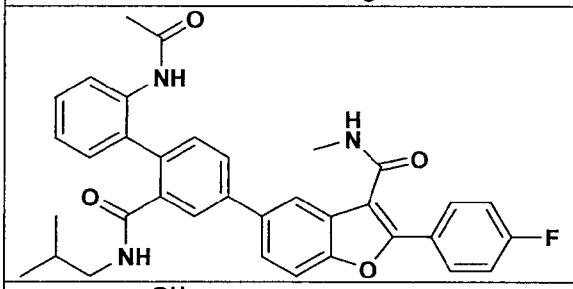
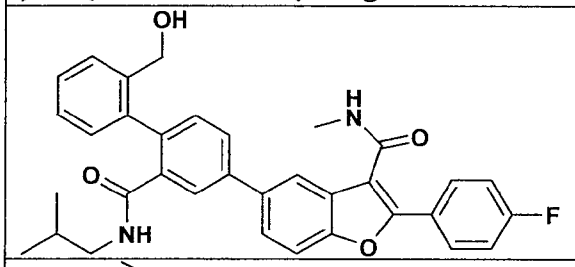
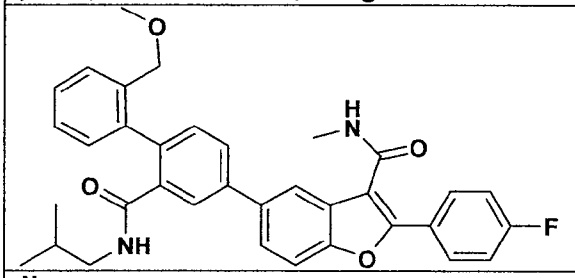
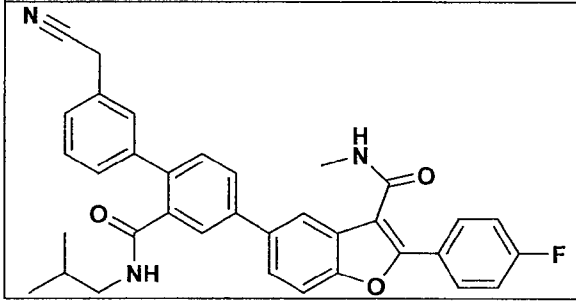
TABELA 1b

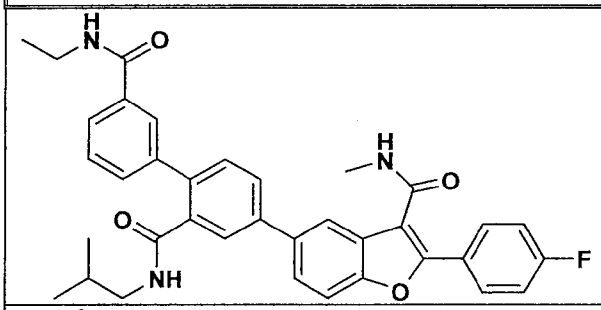
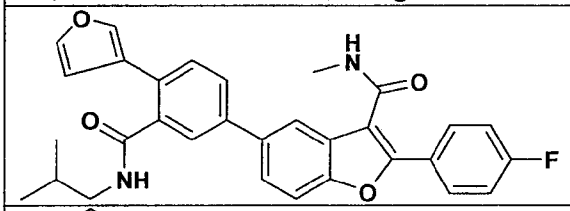
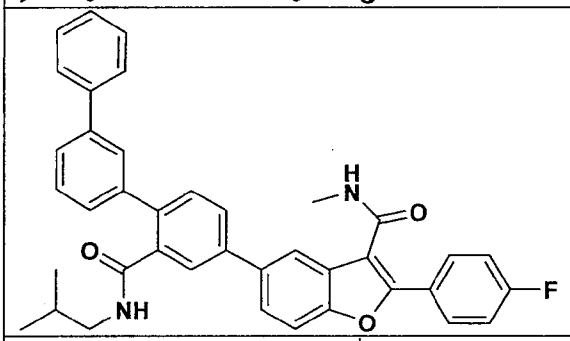
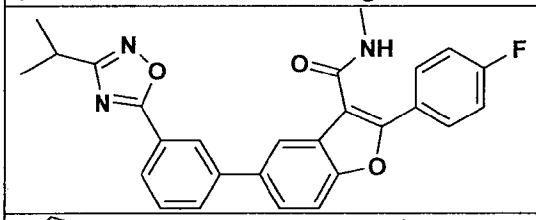
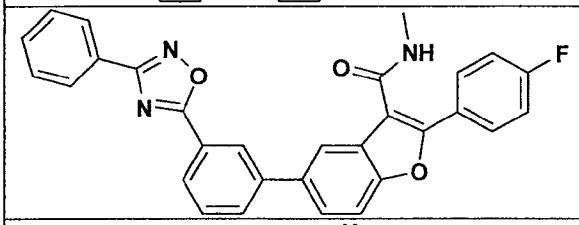
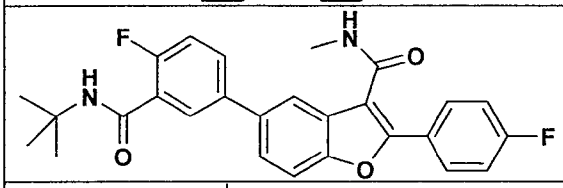
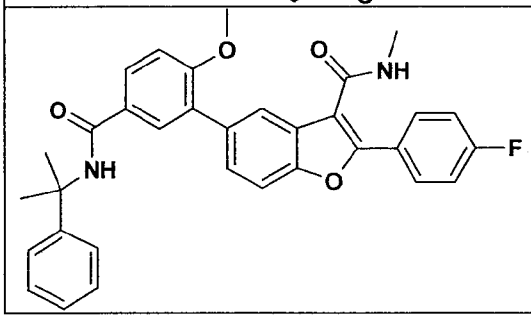
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	A

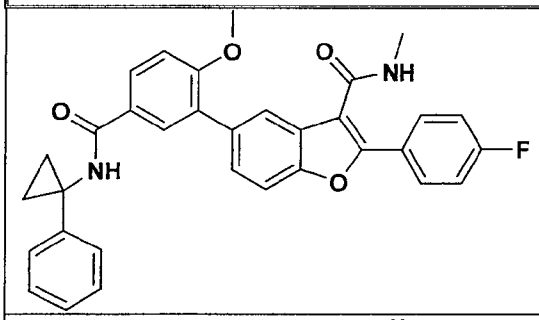
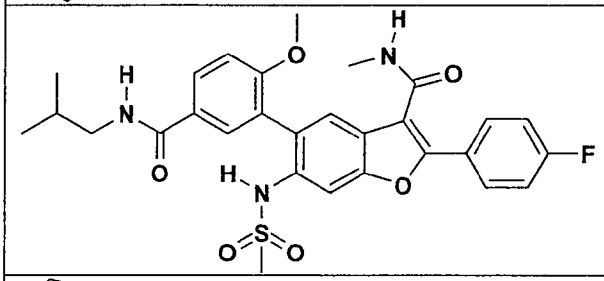
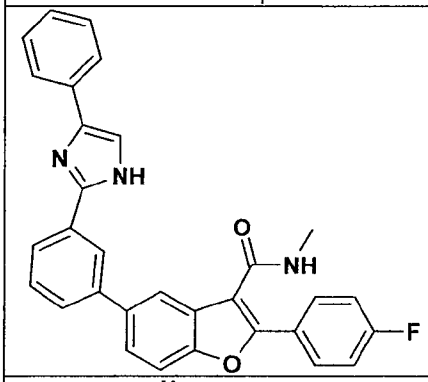
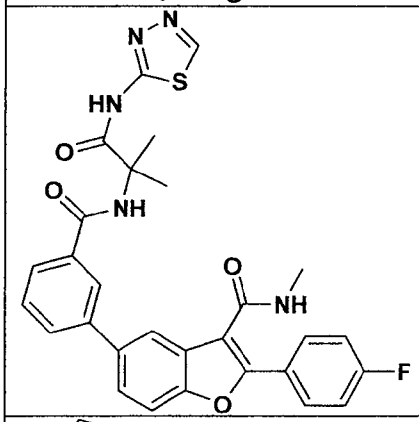
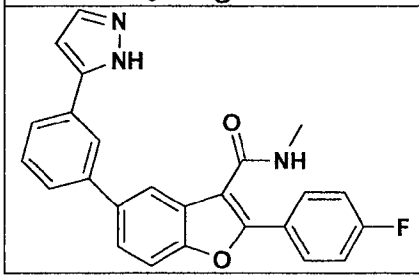
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	E	C
	C	B
	E	C
		A
		
	A	A

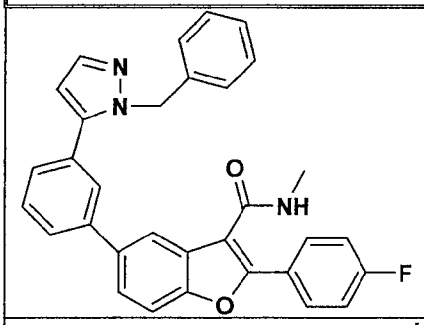
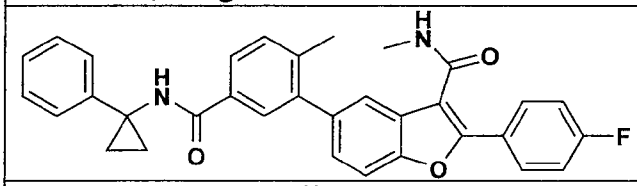
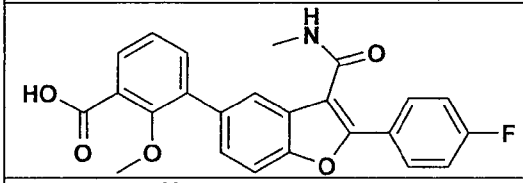
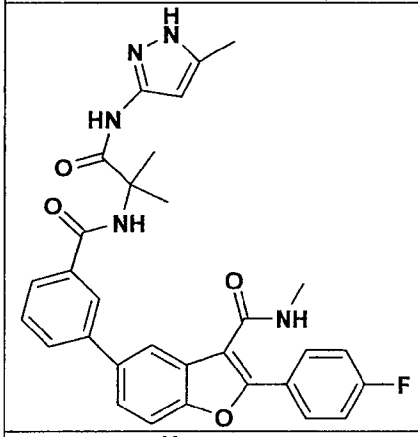
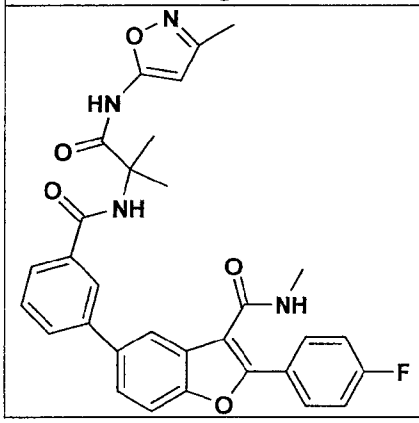
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		
	A	A
		A
	A	A
		A
	A	A
	B	A

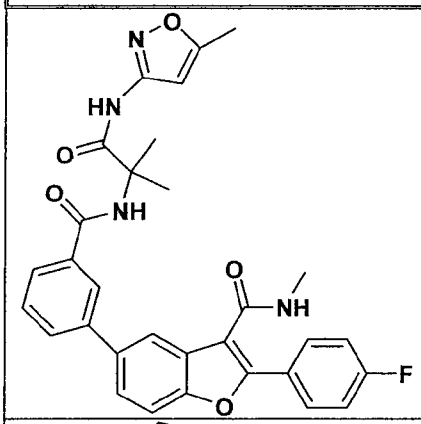
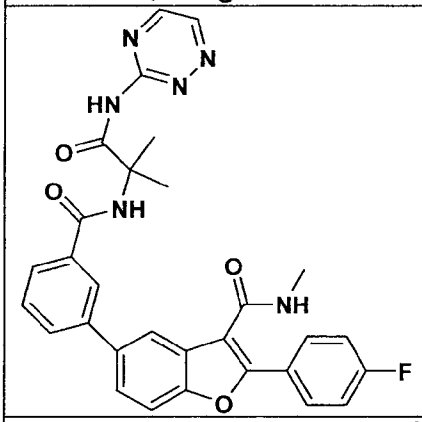
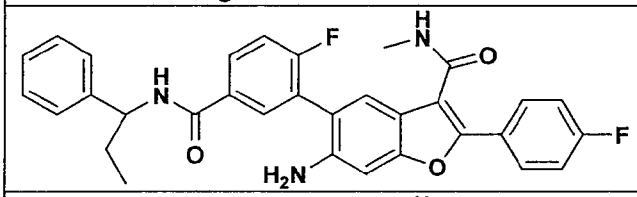
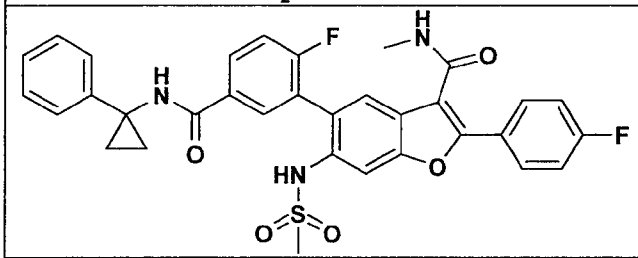
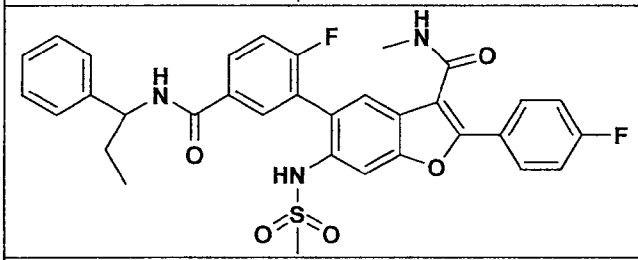
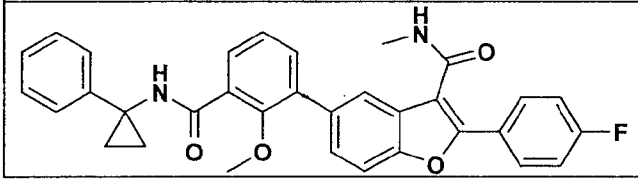
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
		E
	A	A
	A	B
		C
	B	A
		A

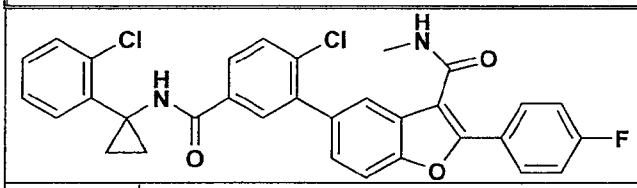
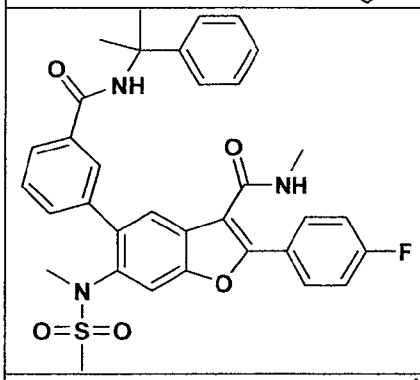
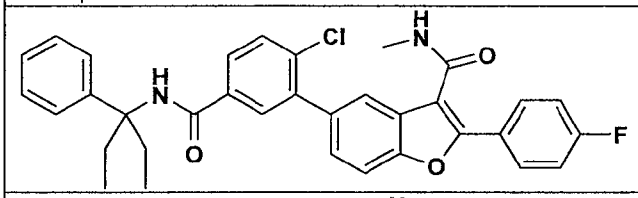
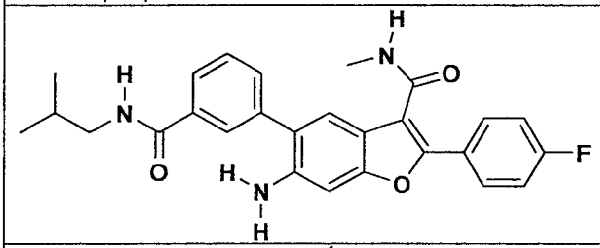
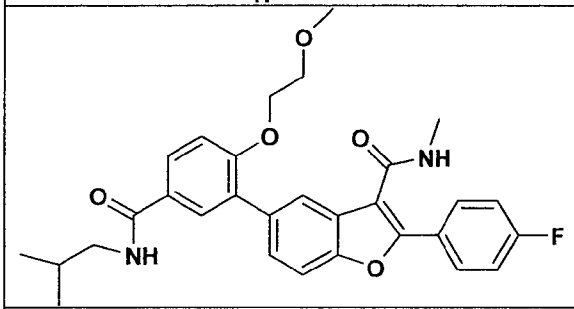
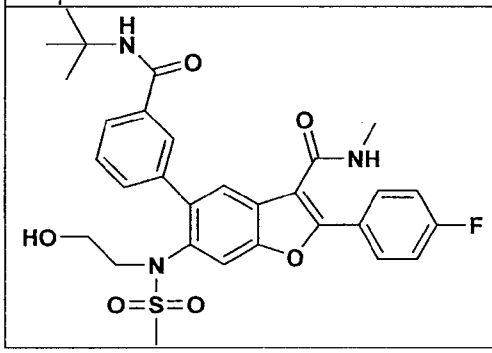
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	B	C
		A
	B	A
	A	A

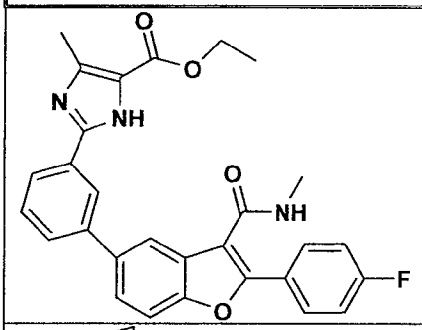
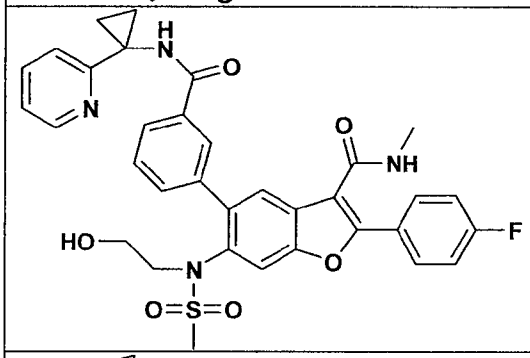
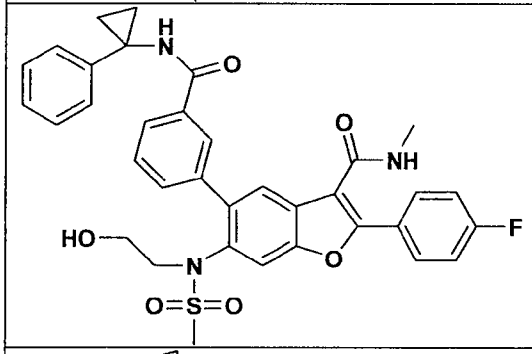
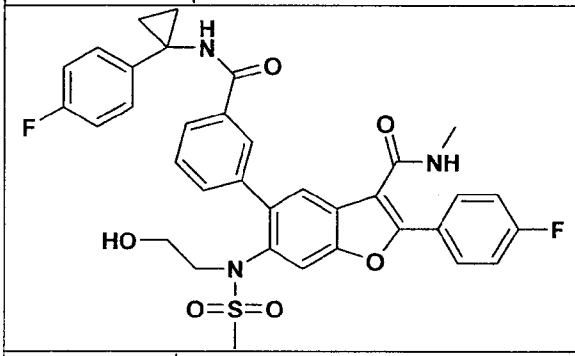
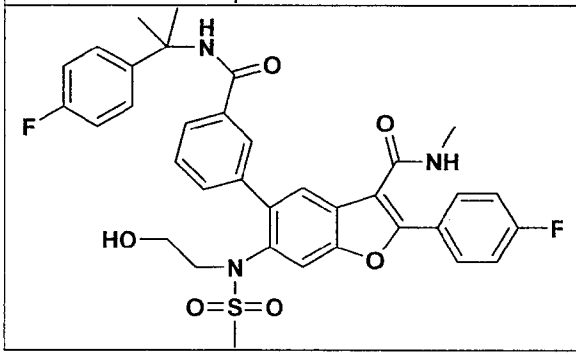
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
		A
	E	B
	G	B
	E	A
	A	A
	A	A

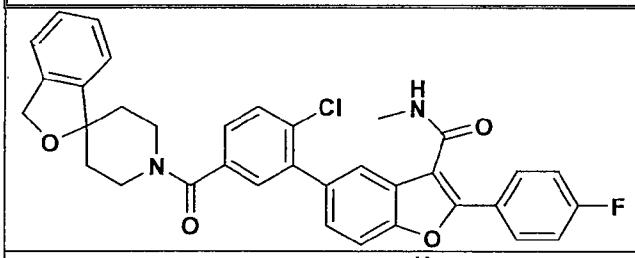
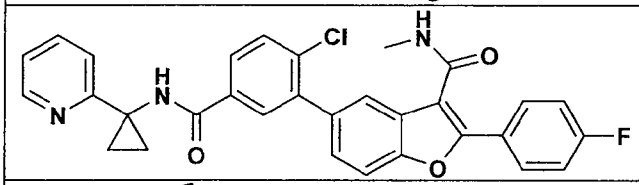
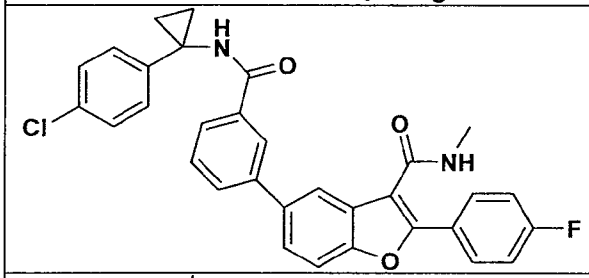
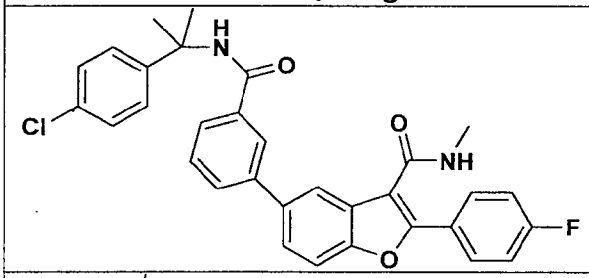
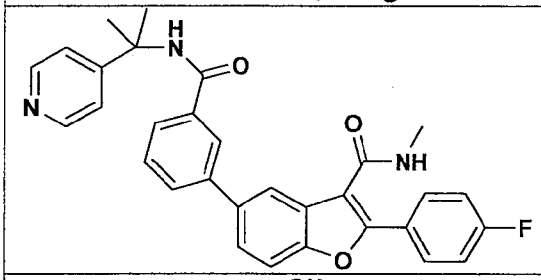
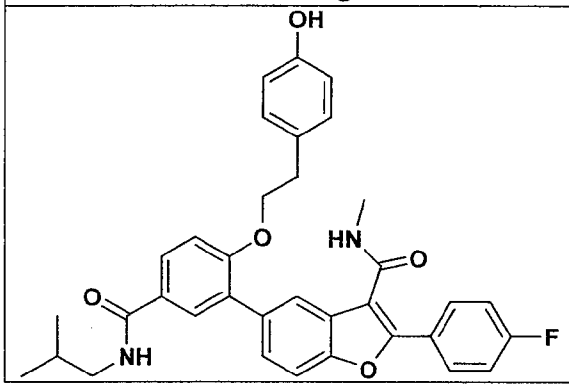
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A
	C	C

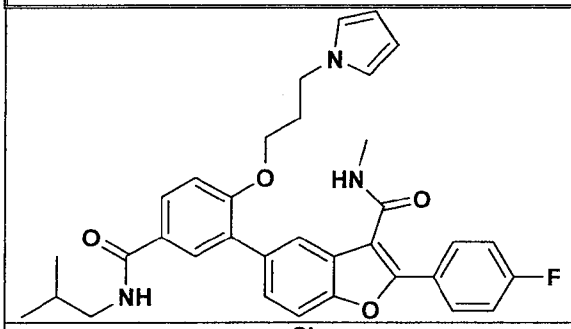
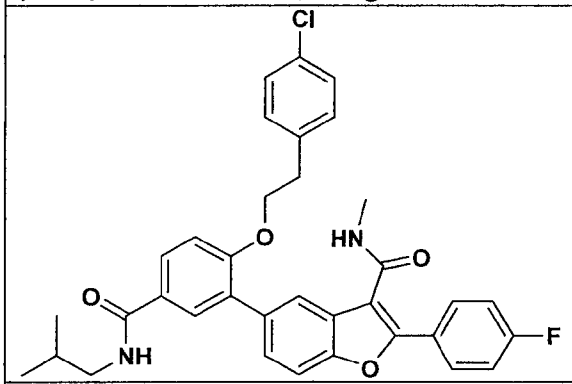
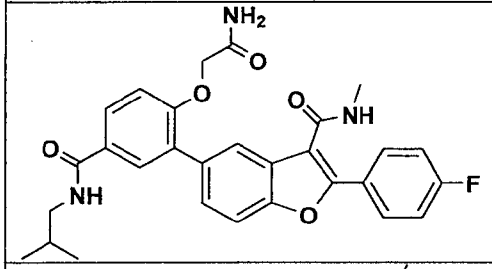
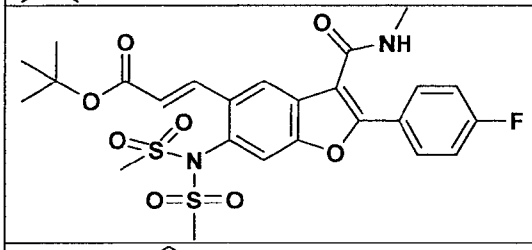
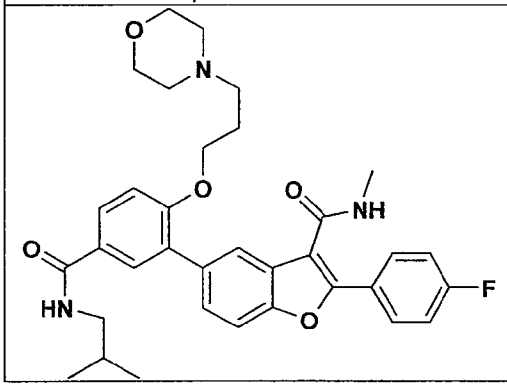
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	C	E
	A	A
	A	A

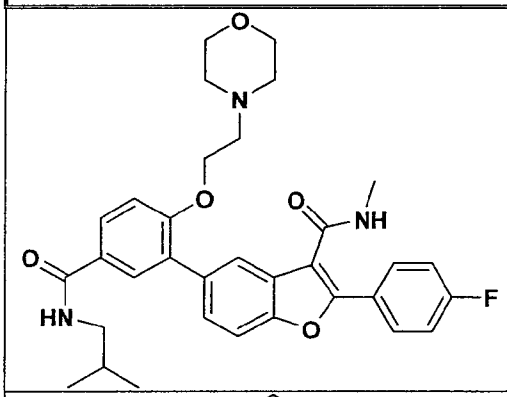
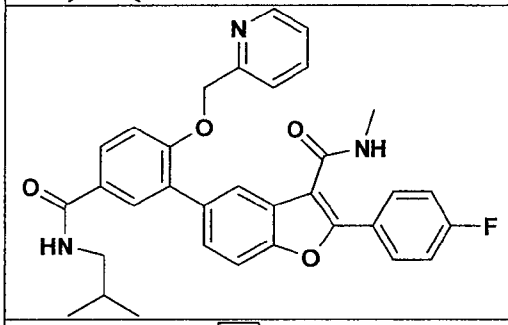
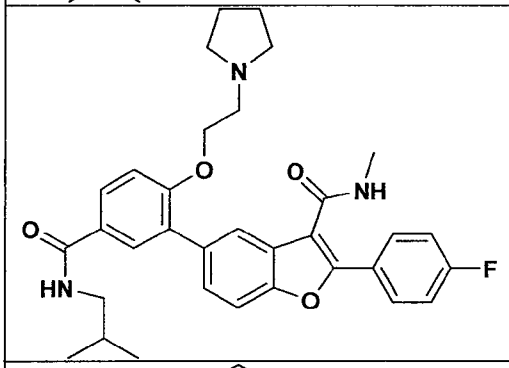
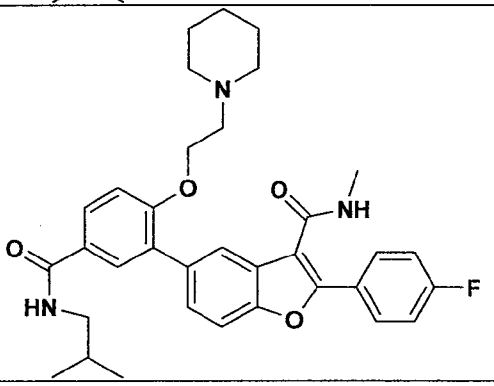
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	E	E

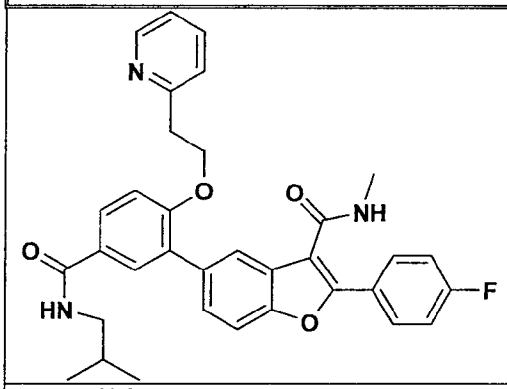
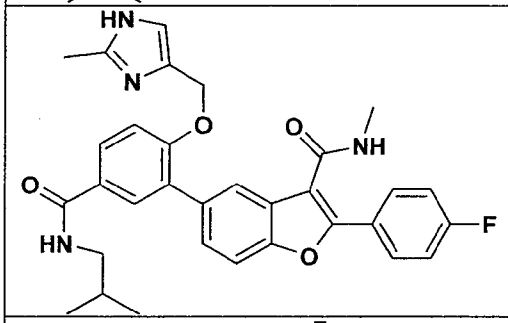
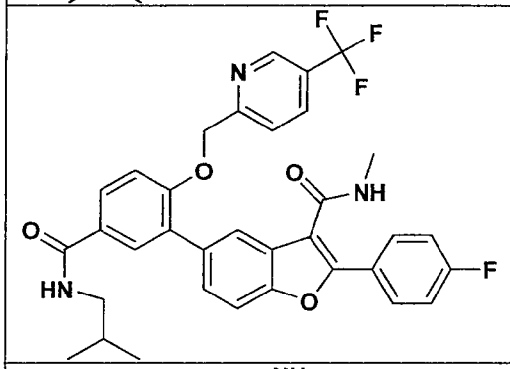
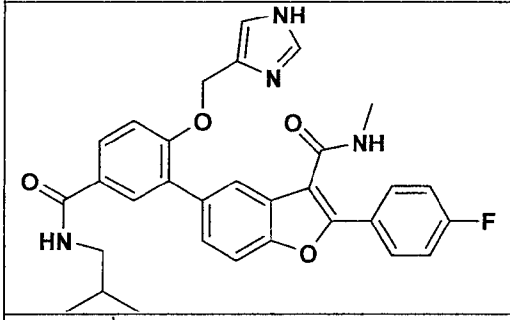
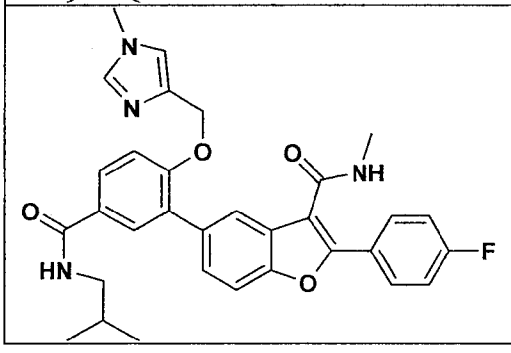
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	A

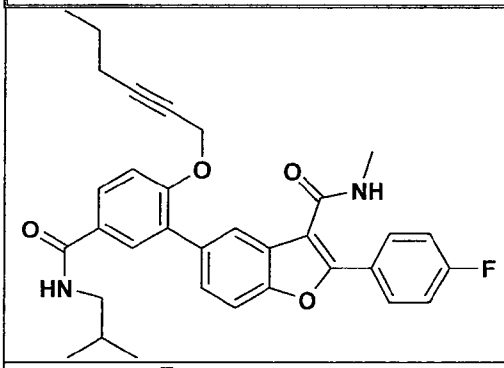
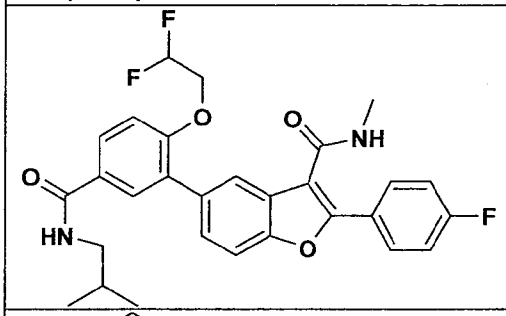
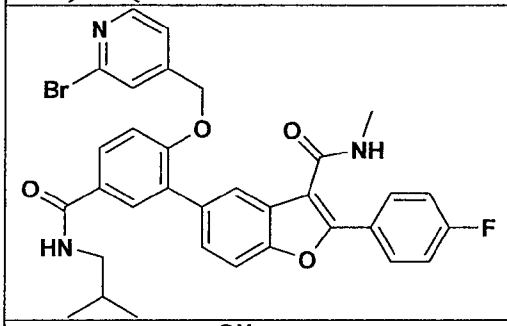
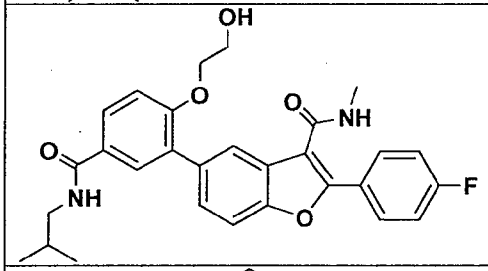
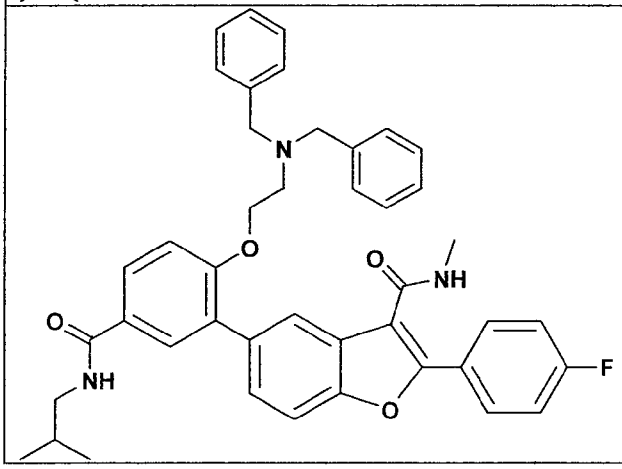
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

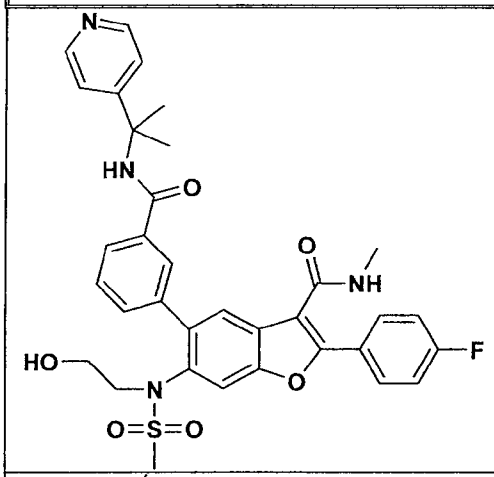
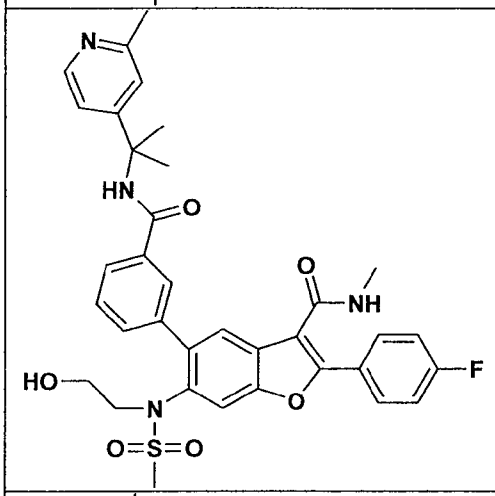
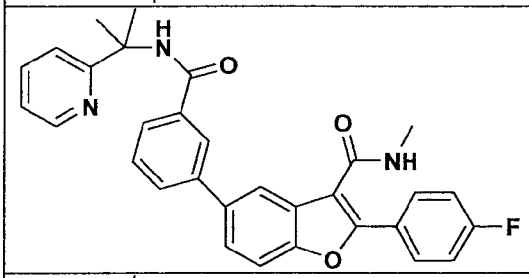
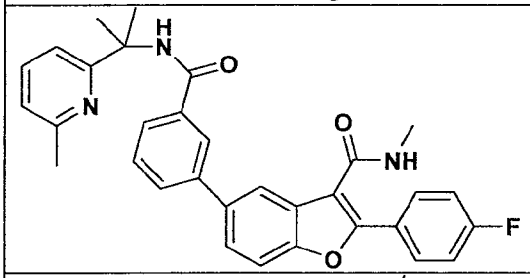
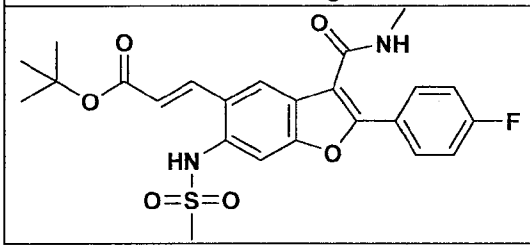
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	B

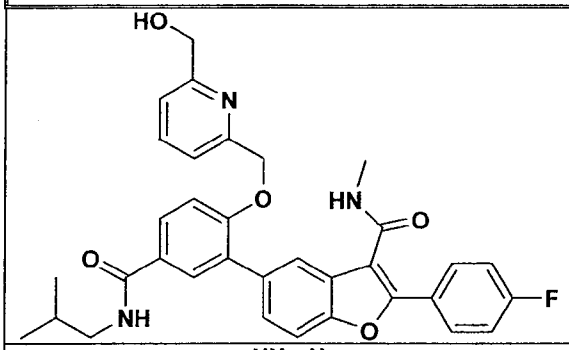
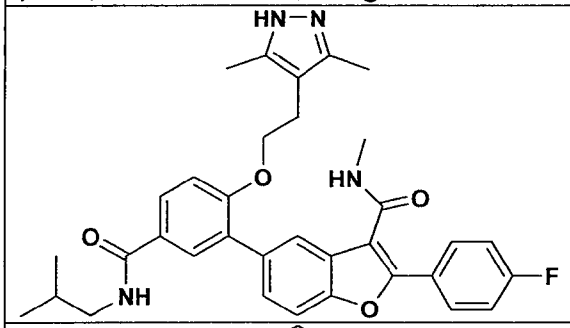
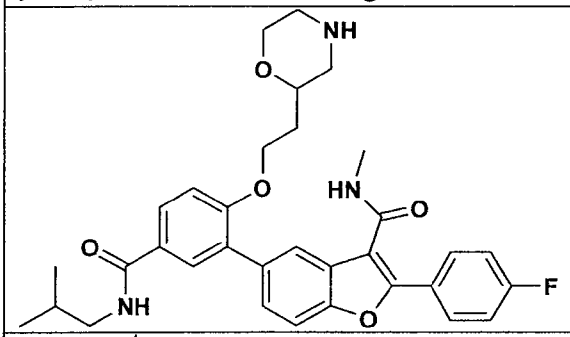
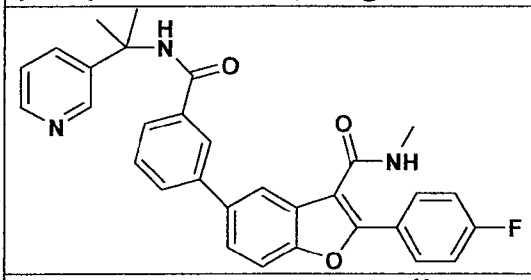
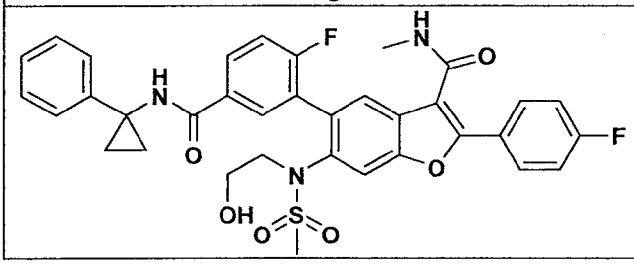
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	B
	E	E
	A	A
		
	A	A

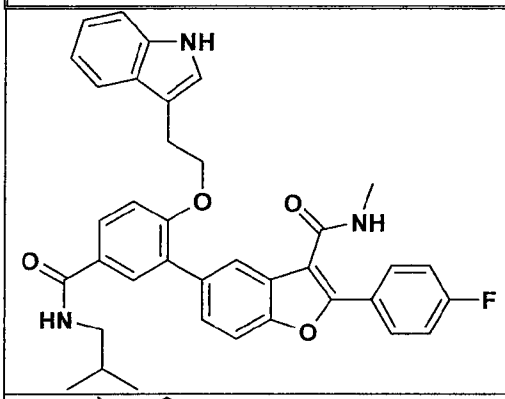
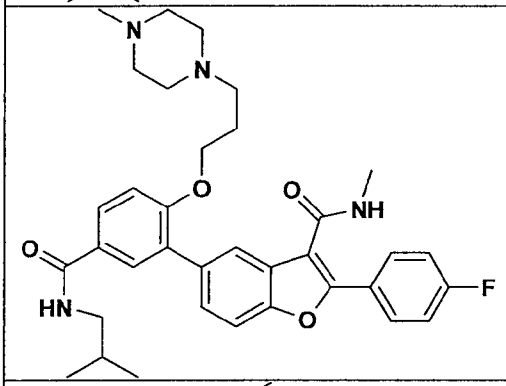
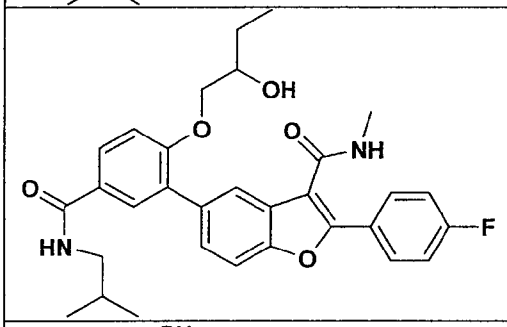
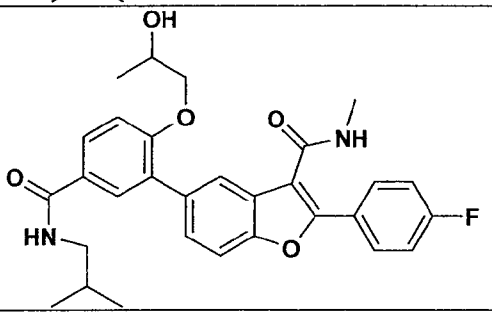
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A

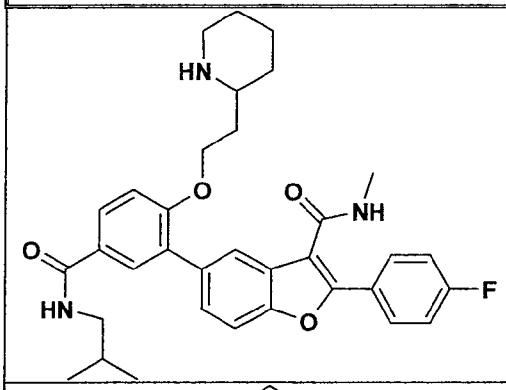
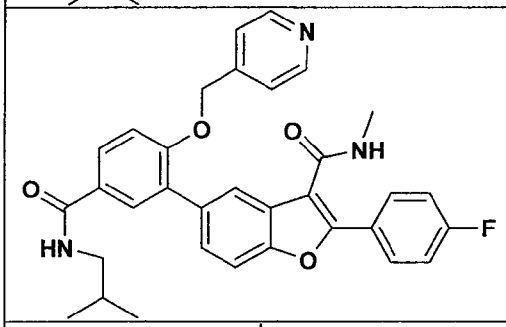
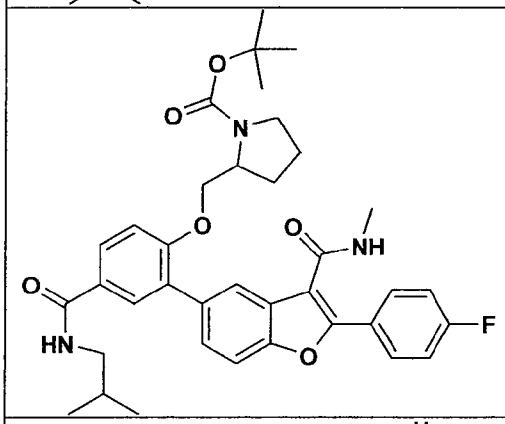
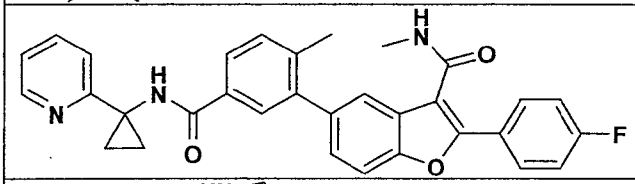
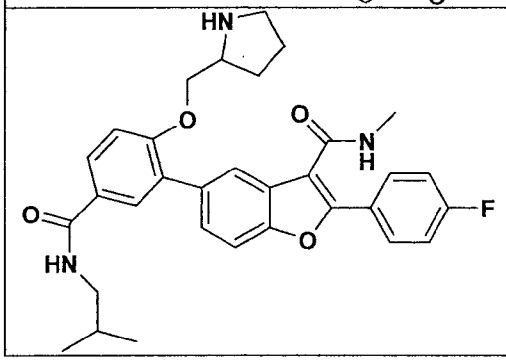
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	A
	A	A
	E	E
	A	A
	C	B

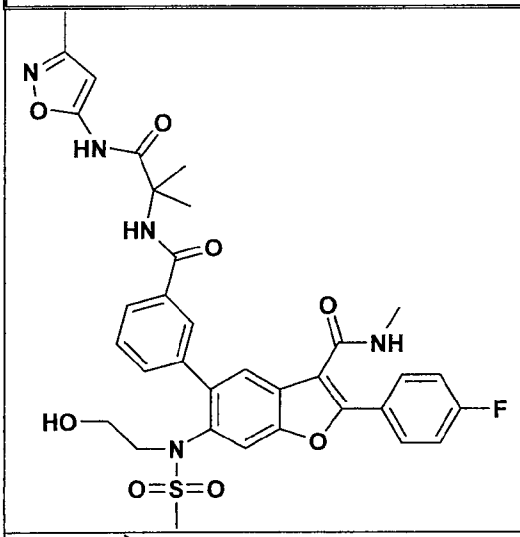
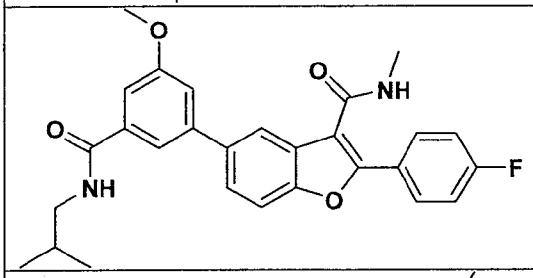
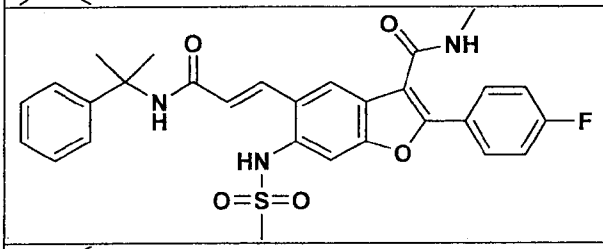
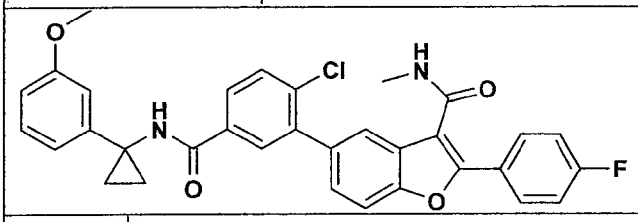
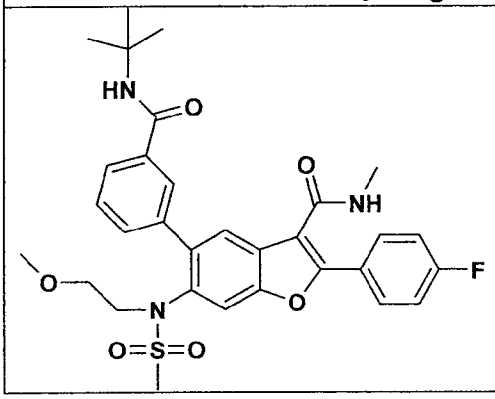
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	B	A
	B	B
	A	A
		C

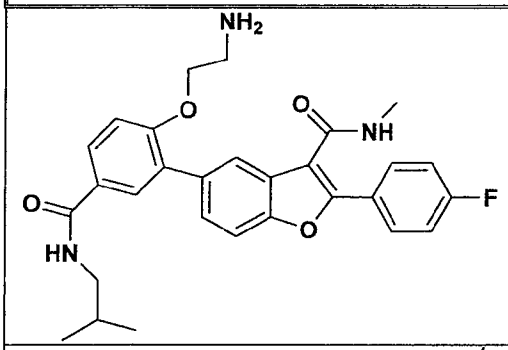
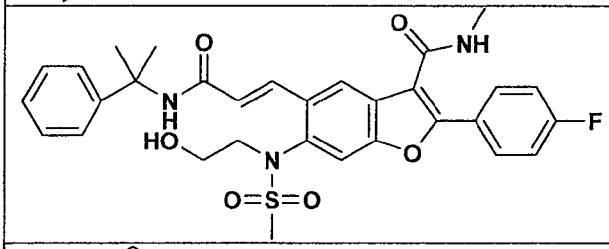
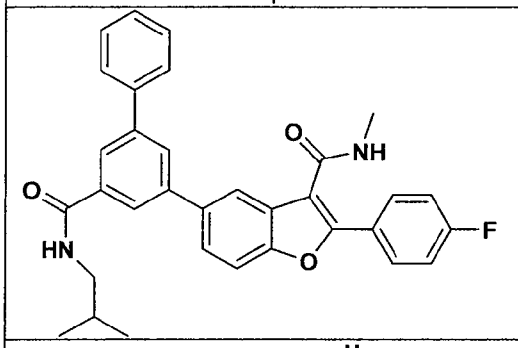
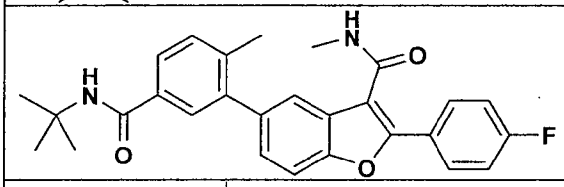
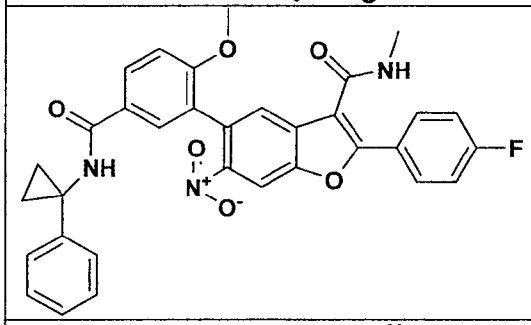
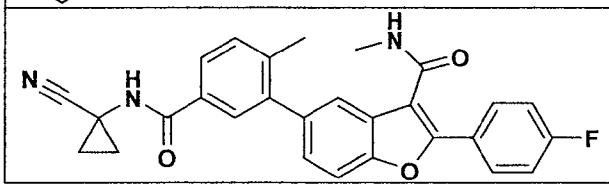
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		A
		A
		A
		B
		C

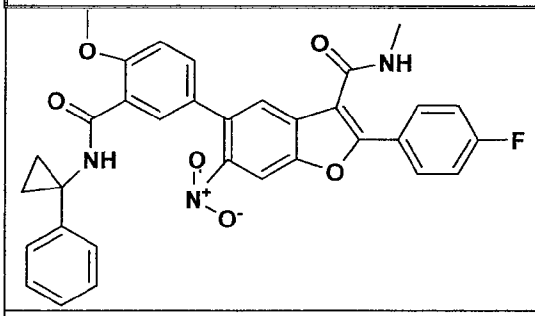
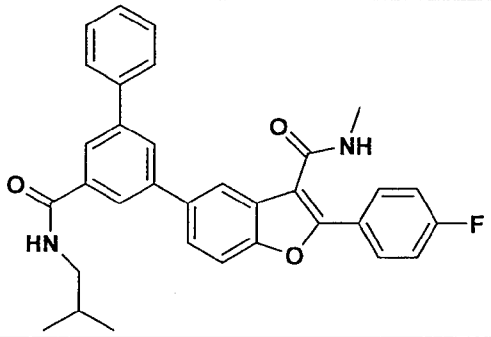
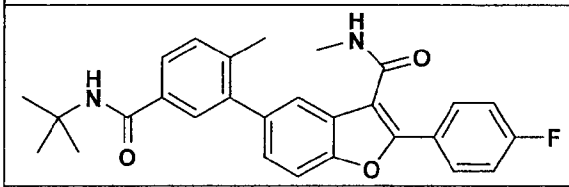
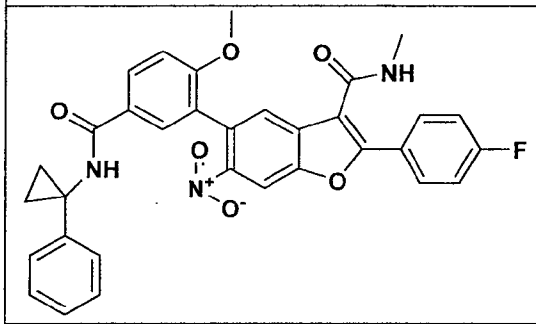
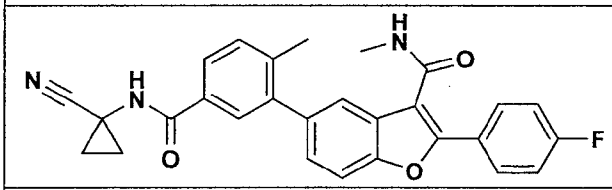
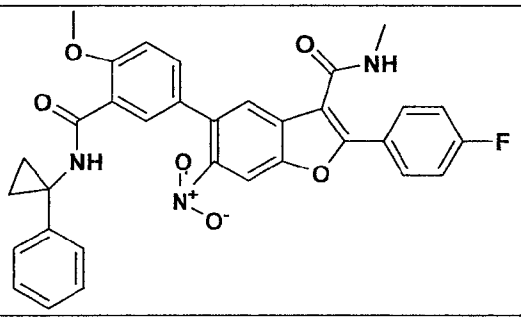
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

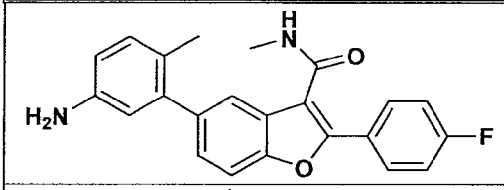
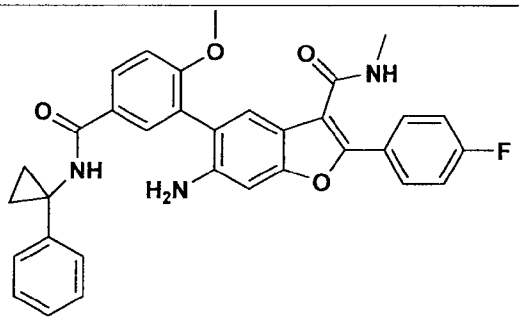
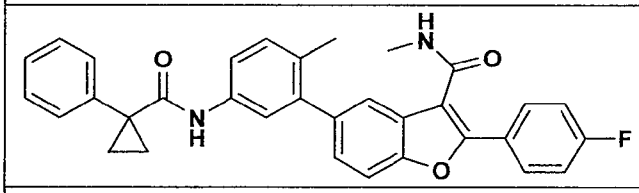
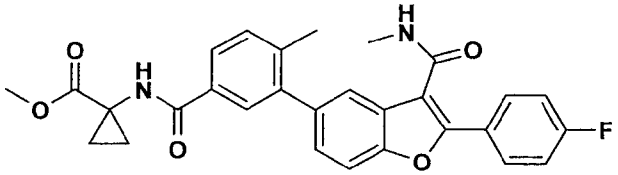
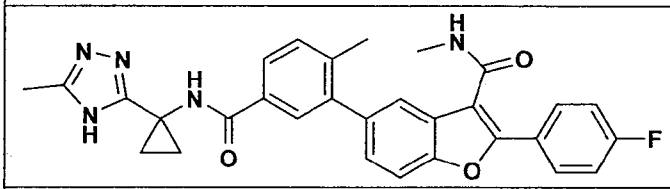
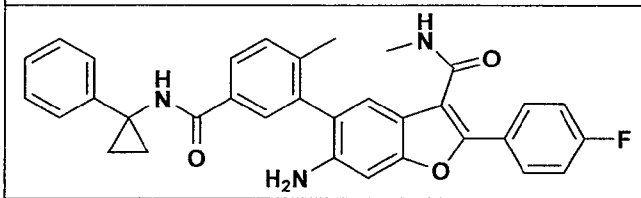
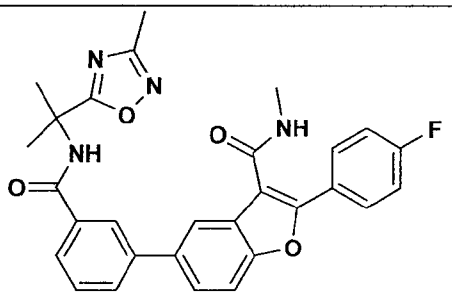
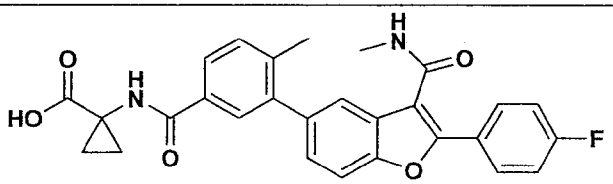
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	A	A
	B	B
	A	A

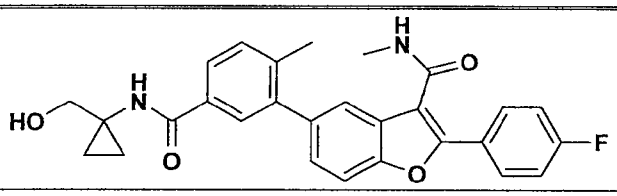
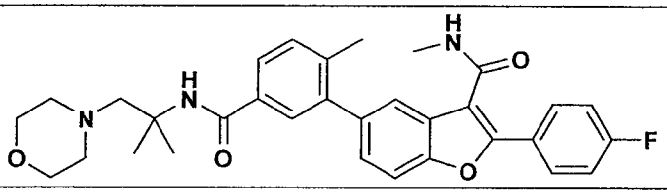
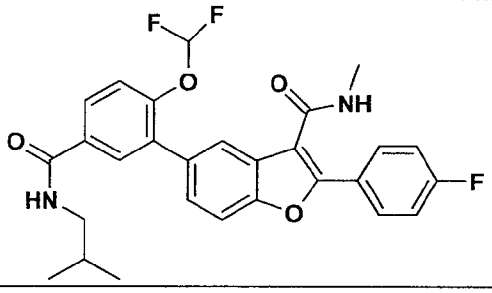
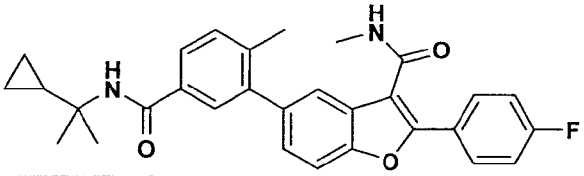
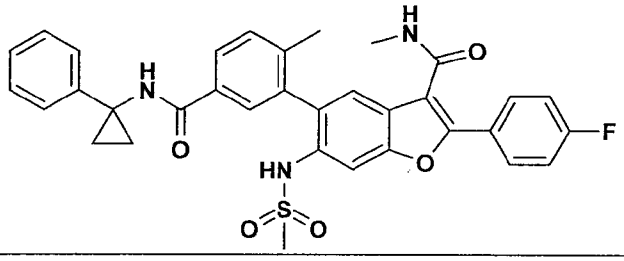
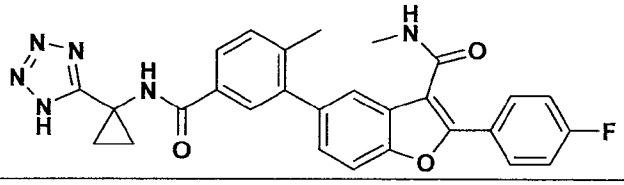
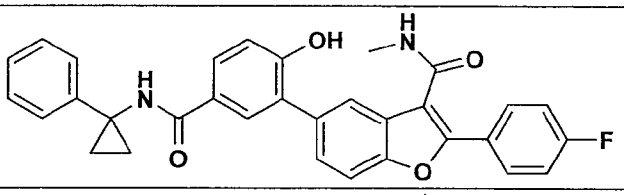
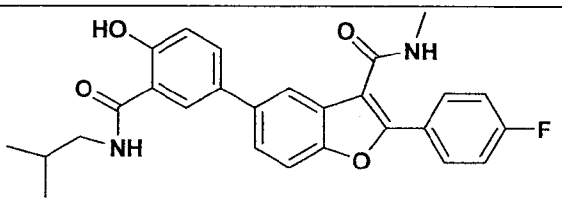
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	E	C
	A	A
	A	B

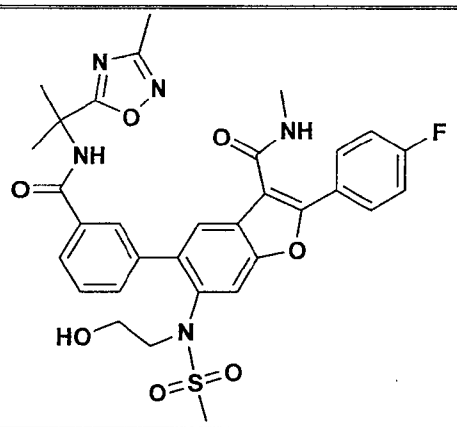
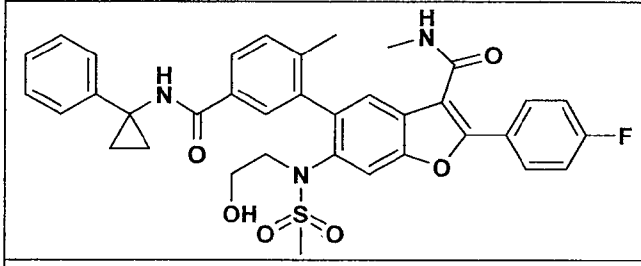
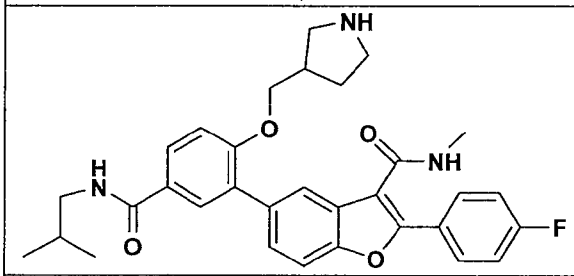
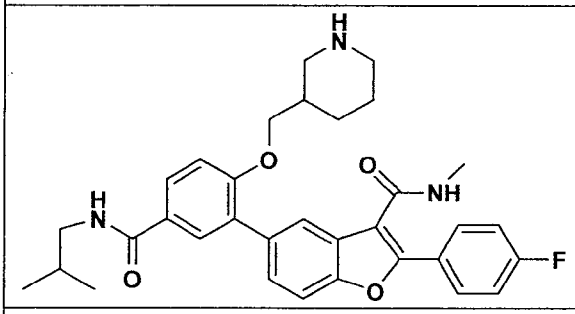
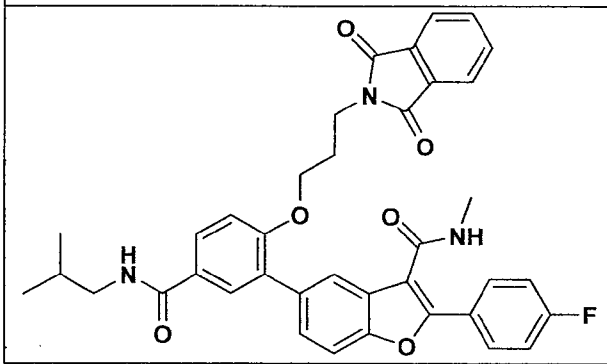
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	B	B
	C	
		
		

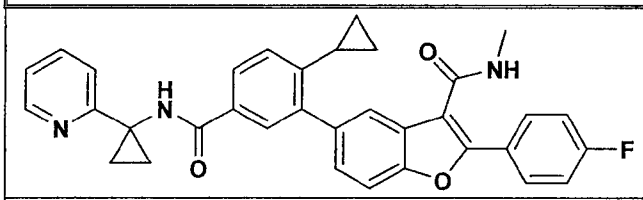
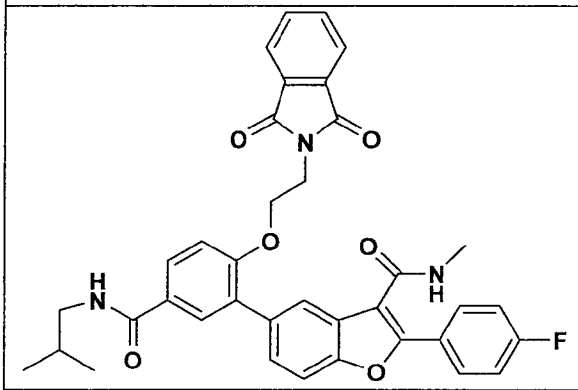
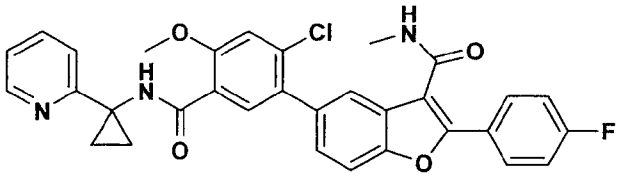
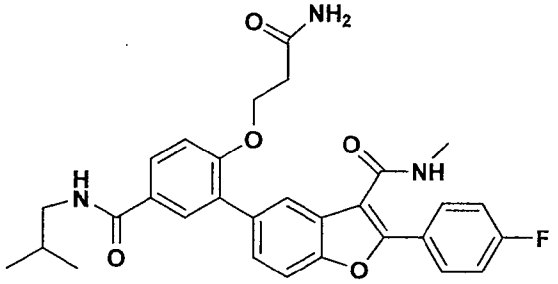
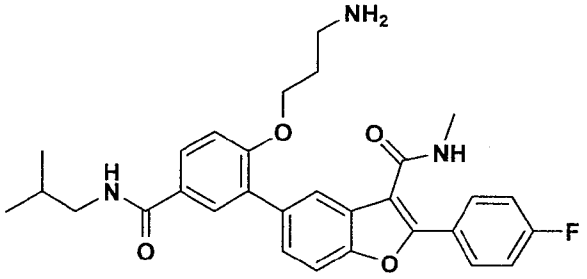
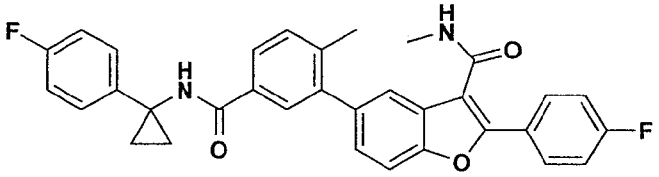
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	
		
		
		
		

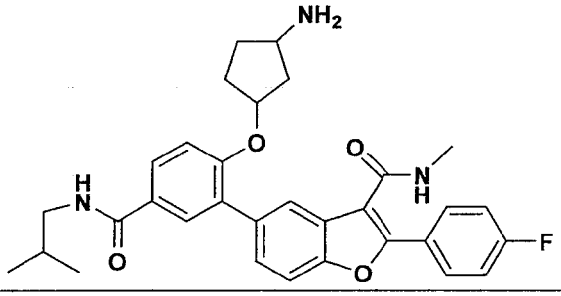
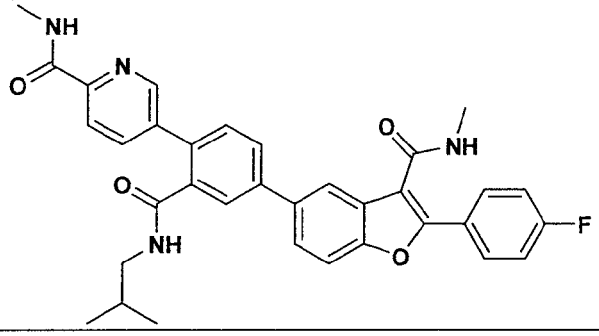
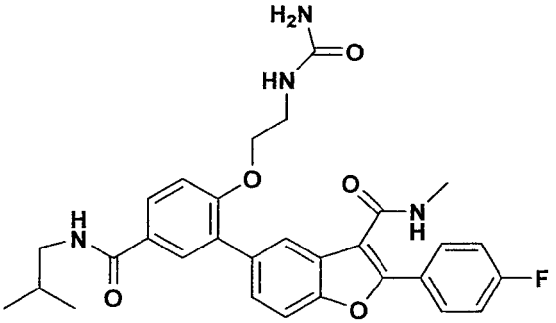
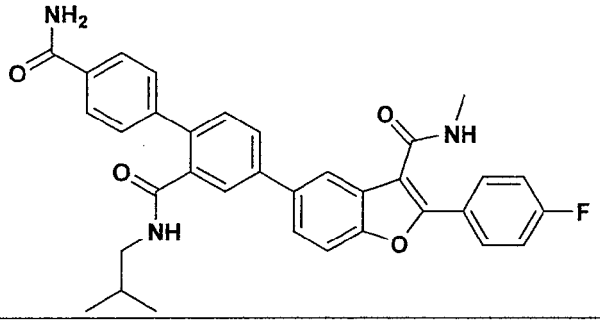
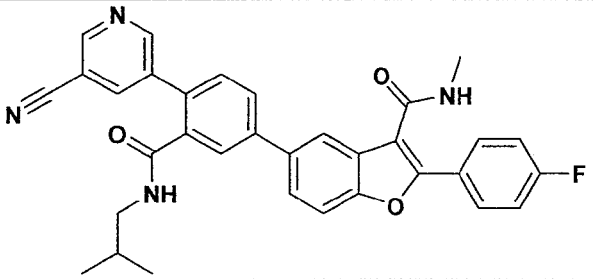
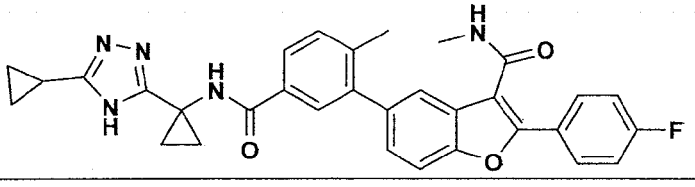
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		
	E	E
	A	A
	A	B
	A	A
	A	A

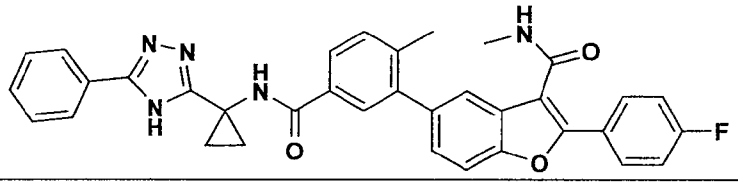
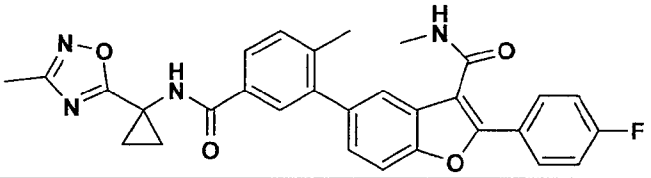
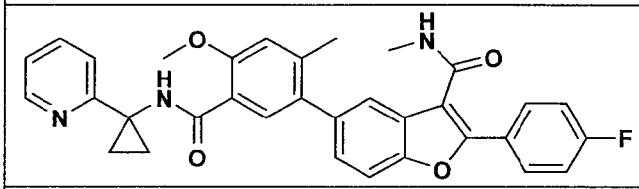
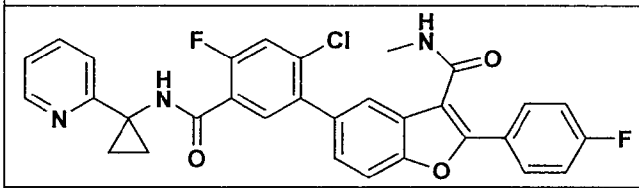
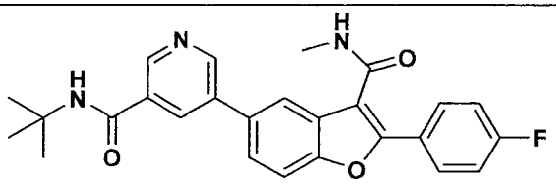
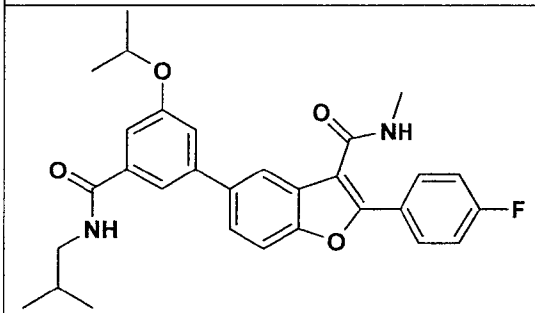
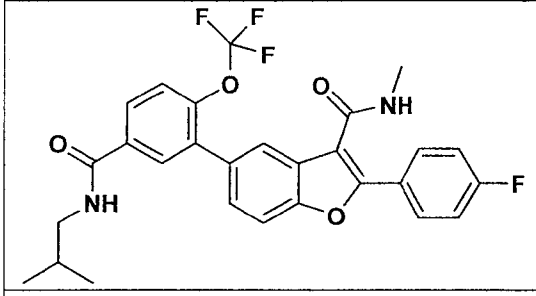
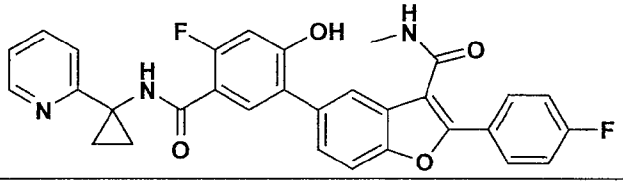
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	A	A
	C	B
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	C

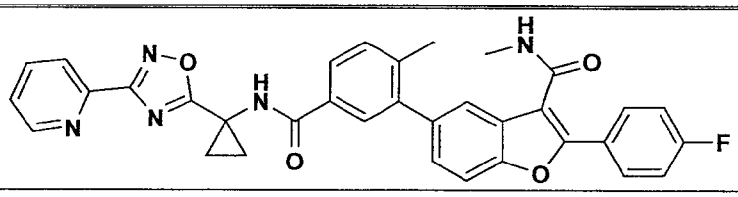
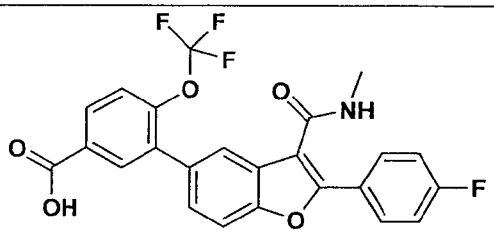
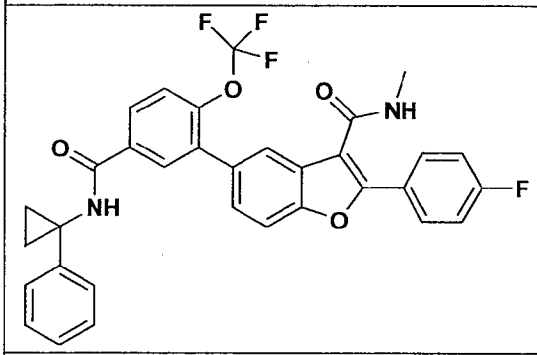
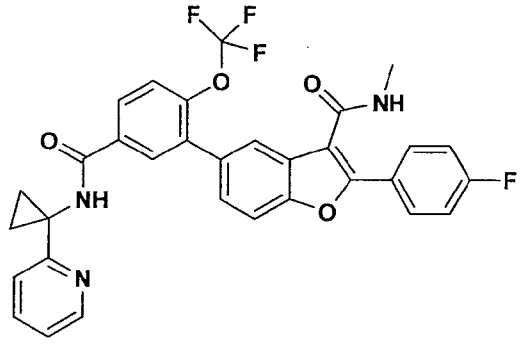
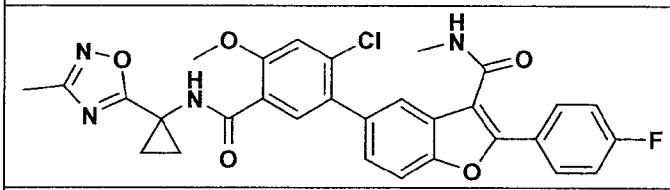
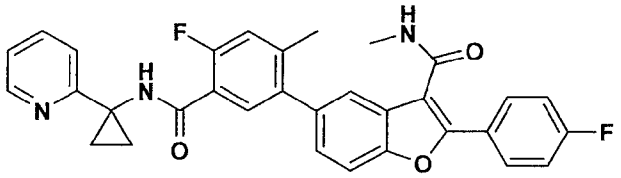
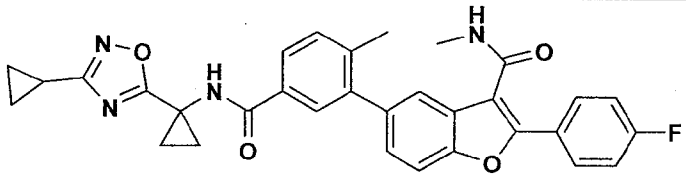
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	C	C
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	C
	A	A
	C	E

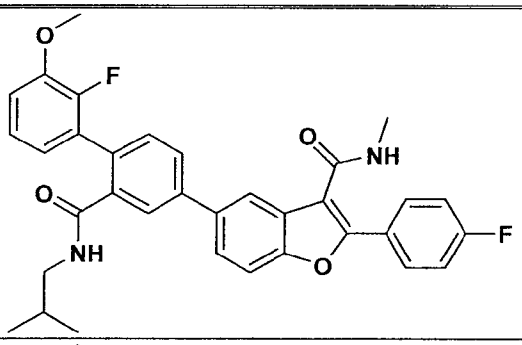
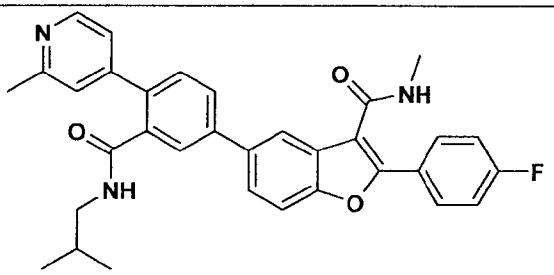
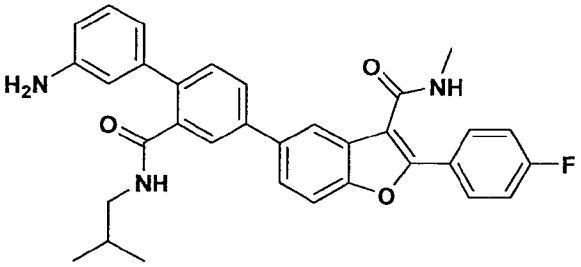
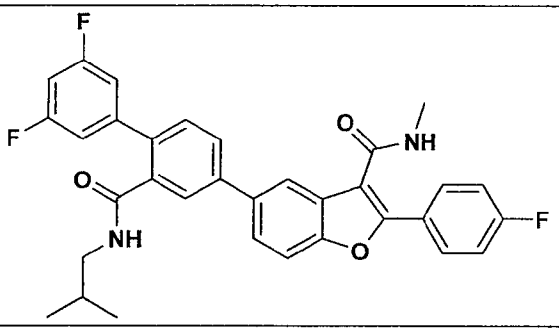
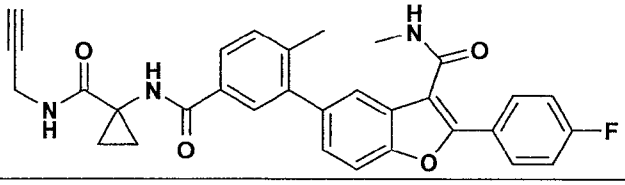
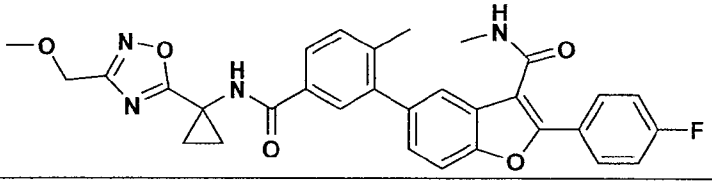
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
		E

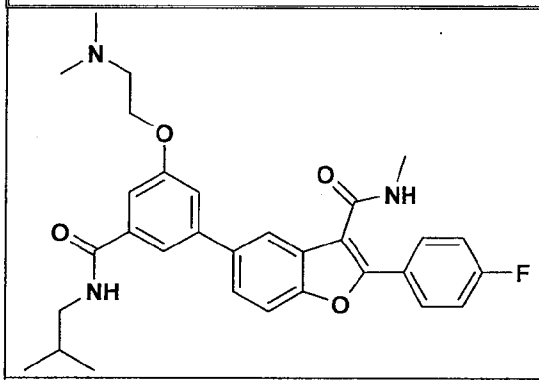
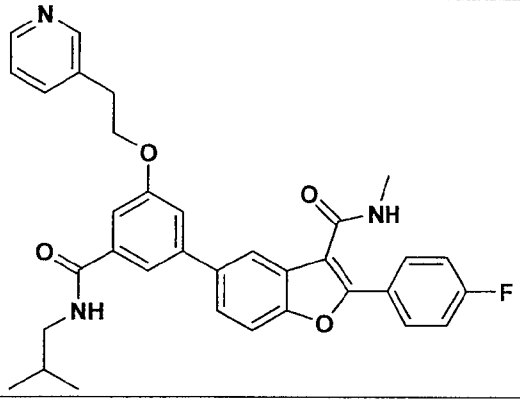
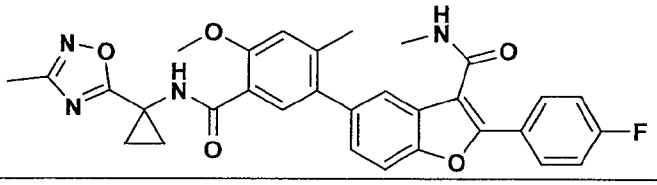
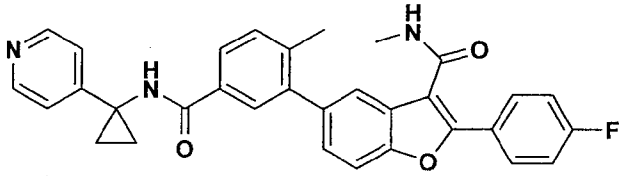
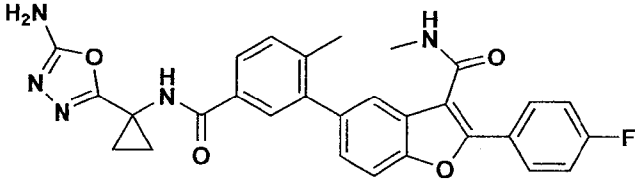
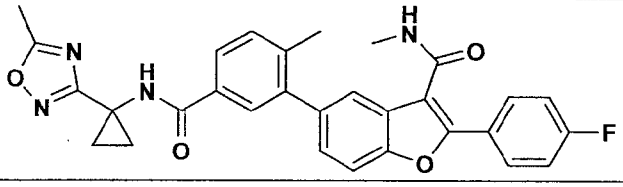
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		E
		
	A	A
	E	E
	A	A
	A	A

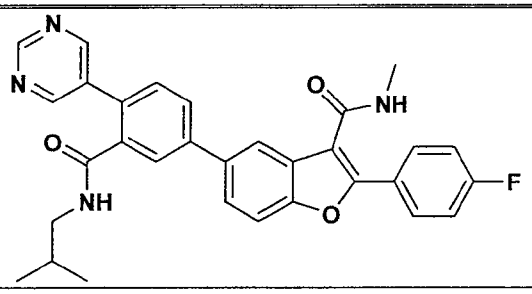
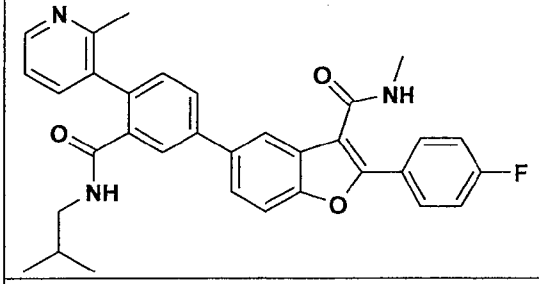
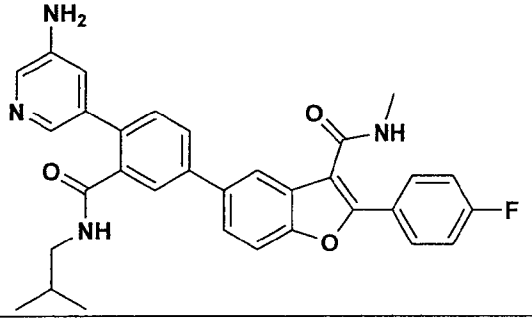
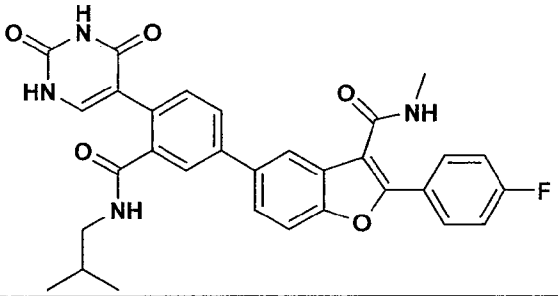
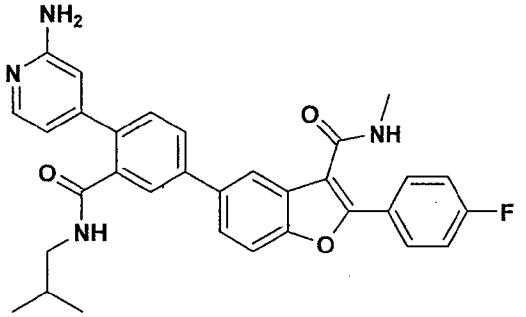
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	E	E
	A	A
	A	E
	A	B
	A	A

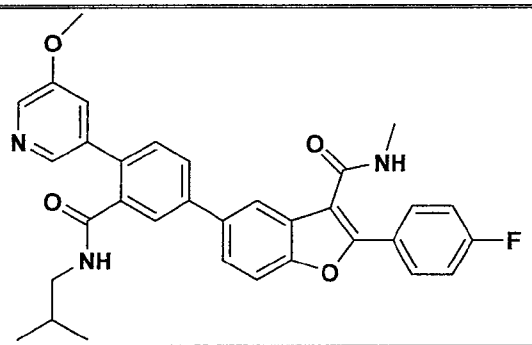
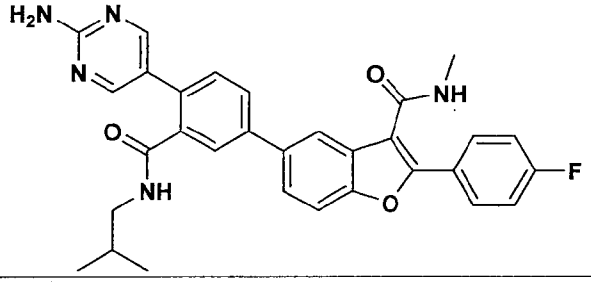
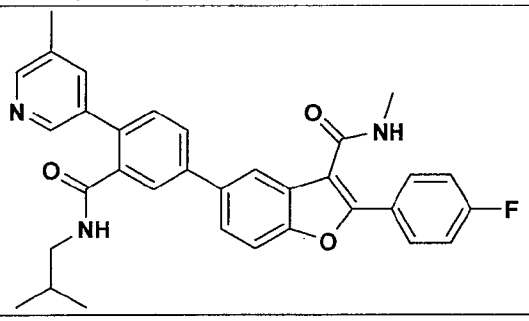
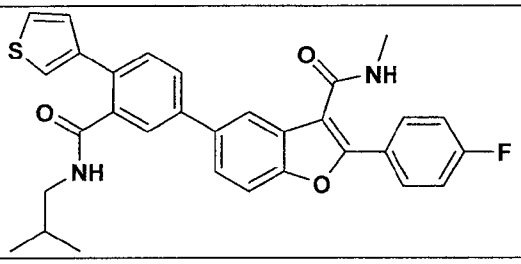
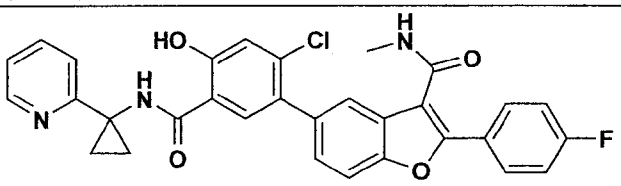
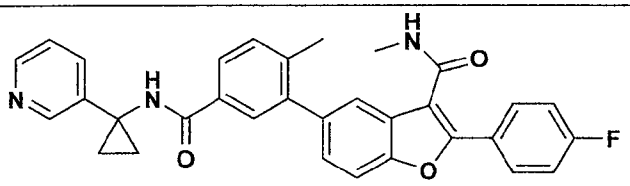
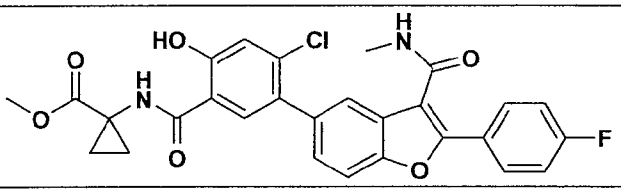
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
		A
	A	A
	A	A
	A	A
	C	E
	B	E
	A	B

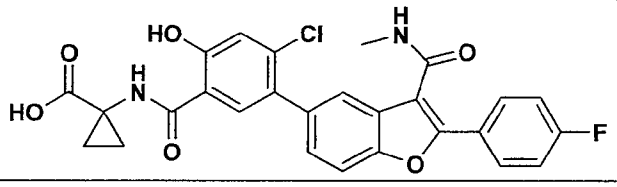
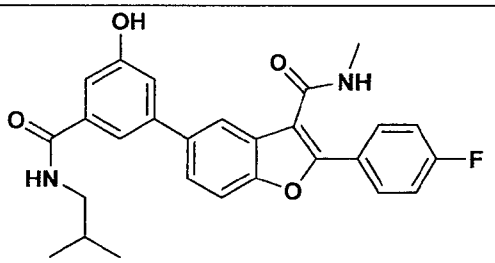
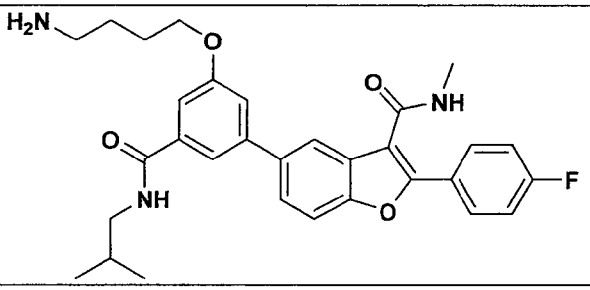
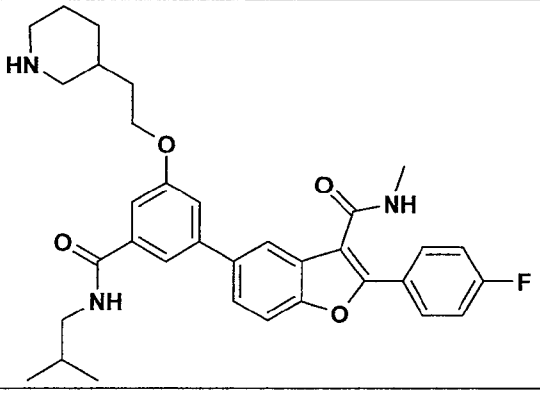
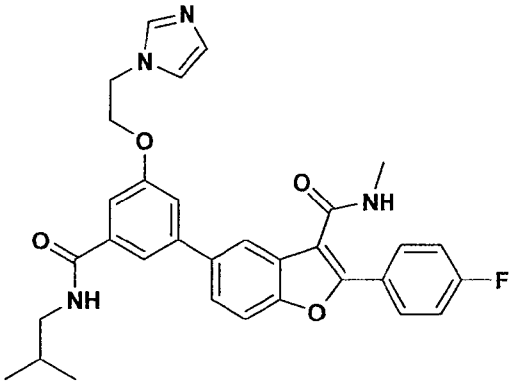
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
		E
	B	A
	B	A
	A	A
	A	A
	A	A

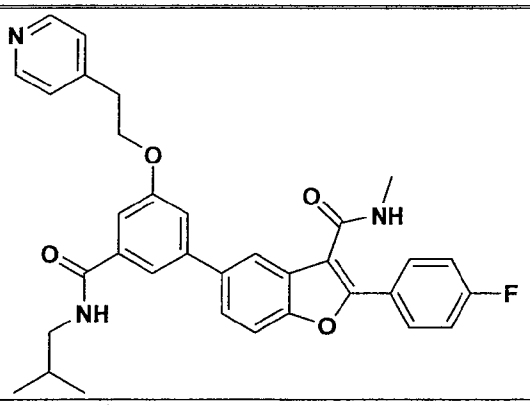
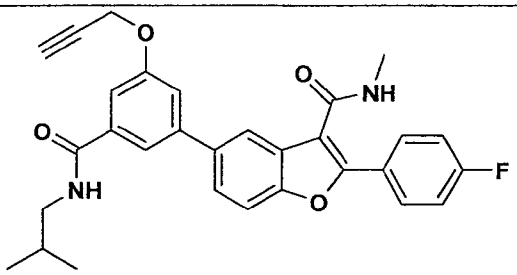
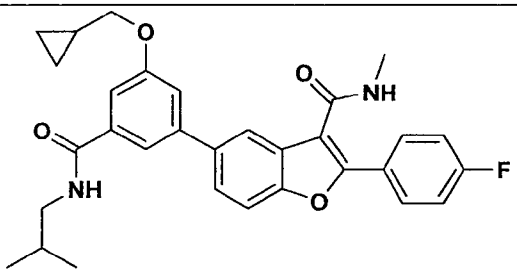
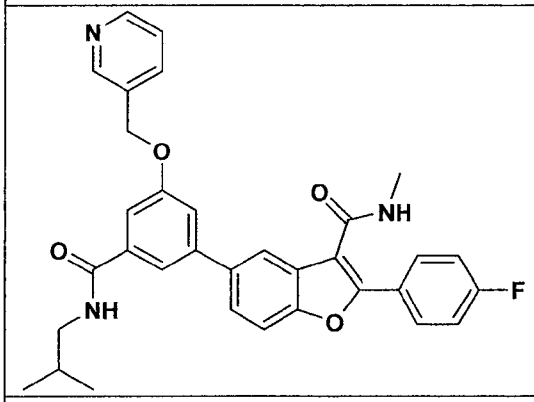
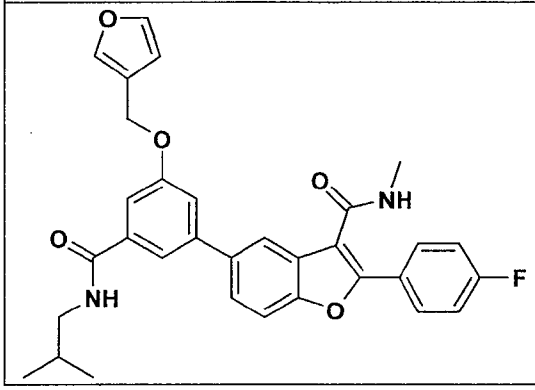
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	E	B
	A	
	A	
	B	A
	A	A
	A	A

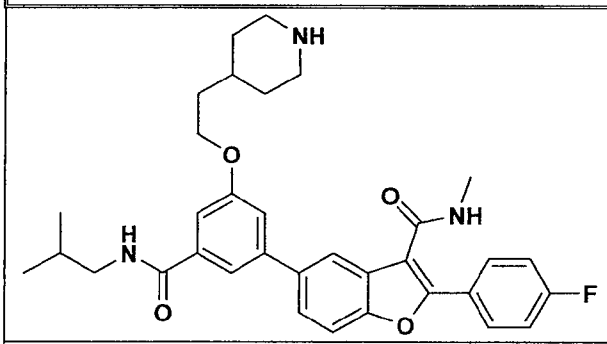
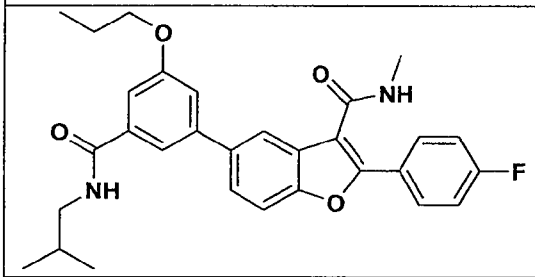
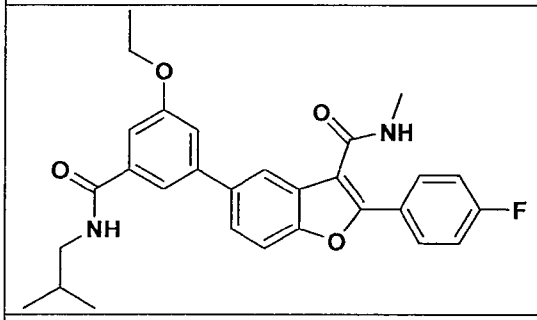
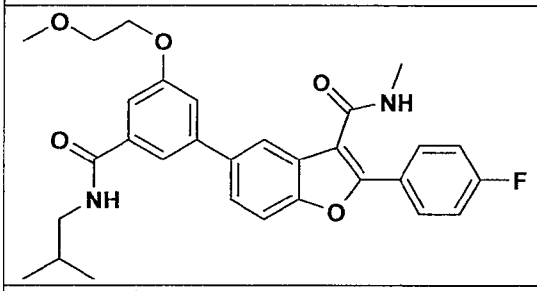
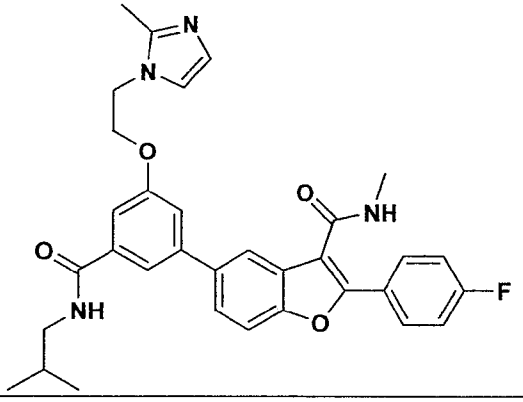
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	B
	E	C
	A	A
	A	A
	A	A
	L	A

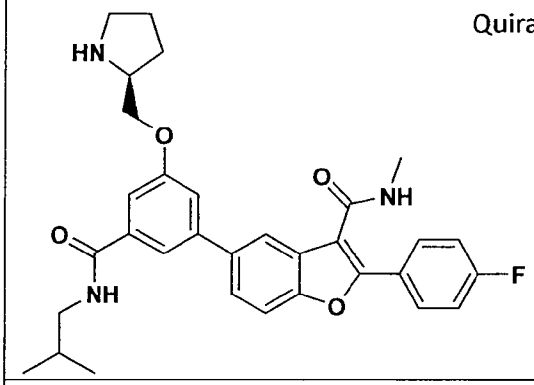
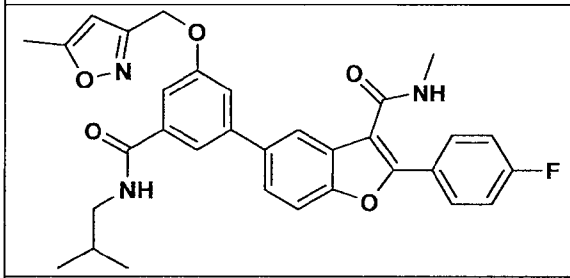
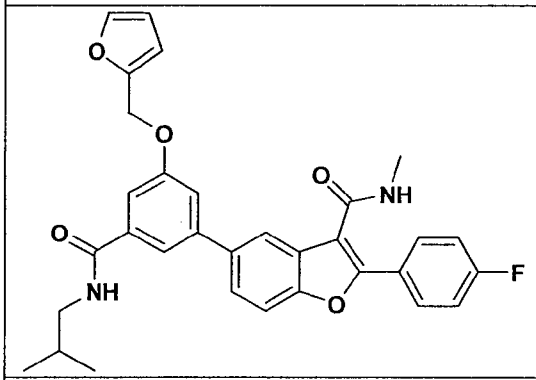
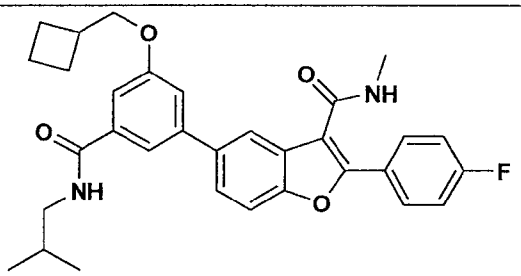
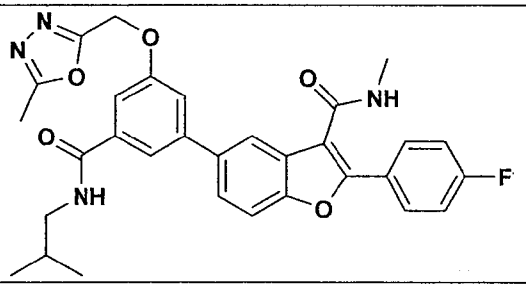
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	
	A	A
	A	B
	A	
	L	A

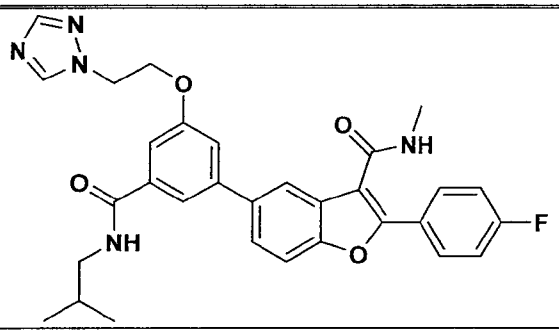
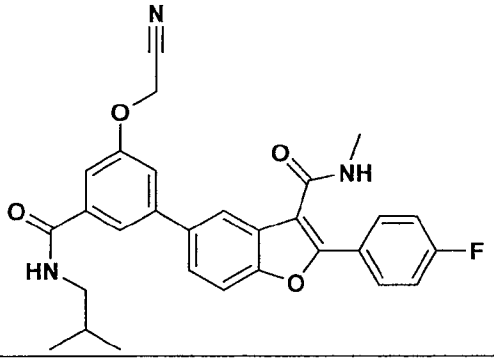
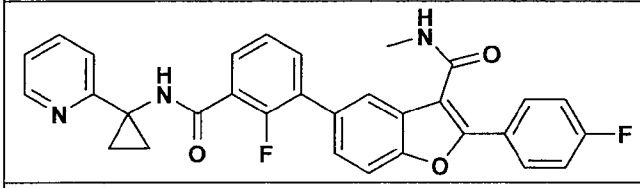
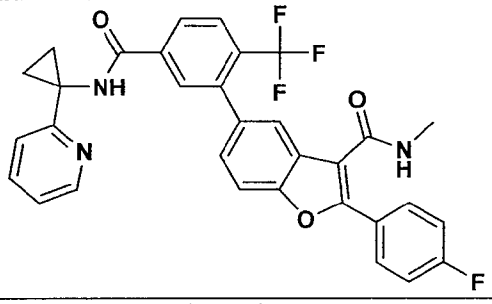
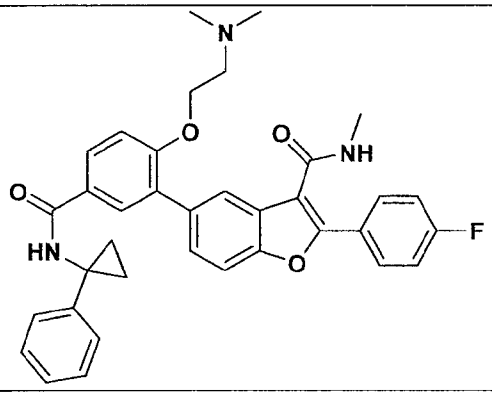
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	
	A	
	B	
	A	
	A	B
	L	A
	B	

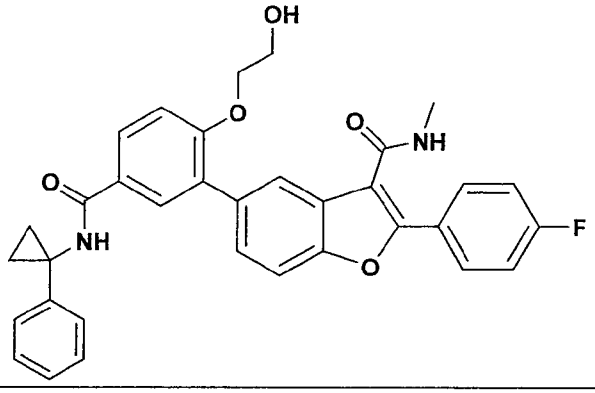
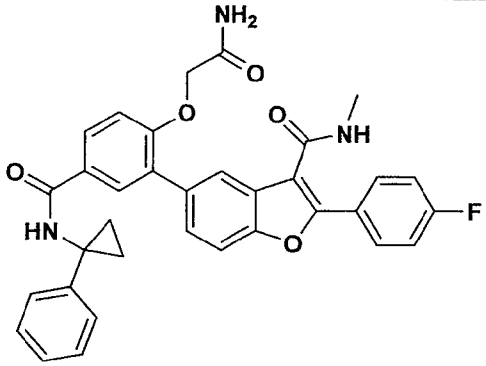
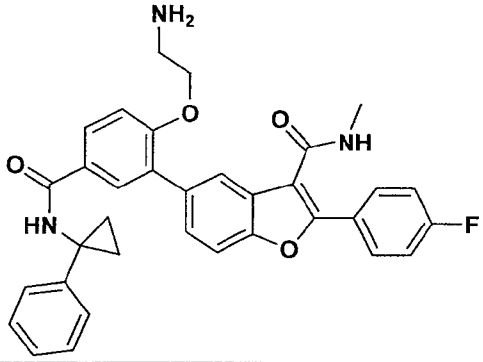
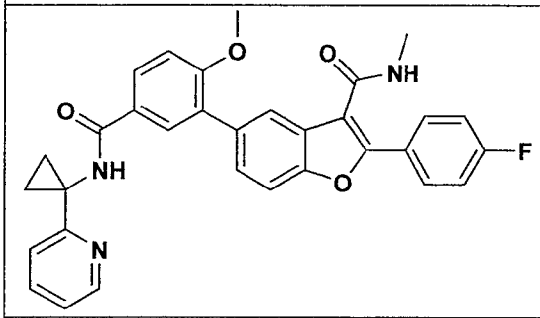
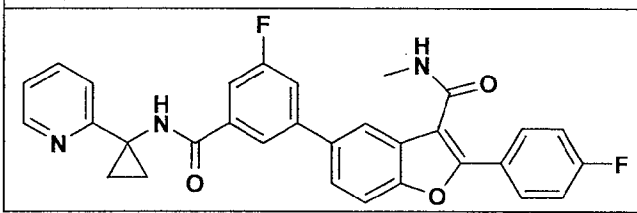
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	
	A	B
	A	C
	A	A
	C	C

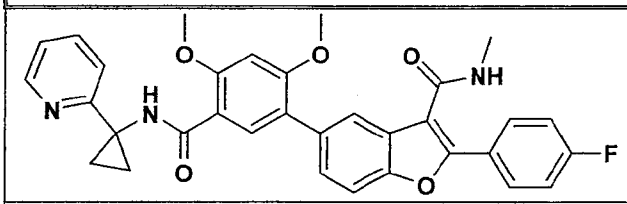
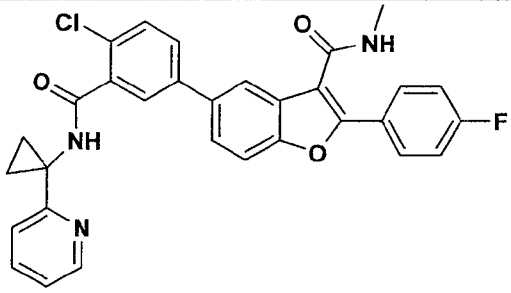
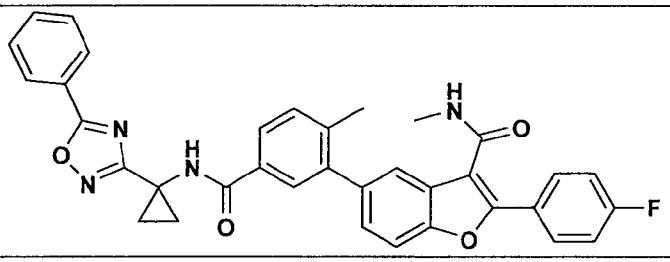
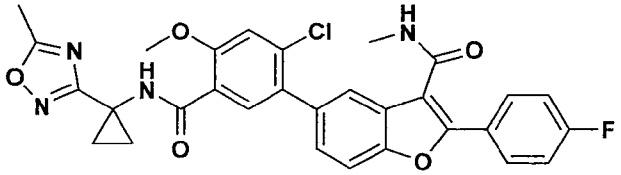
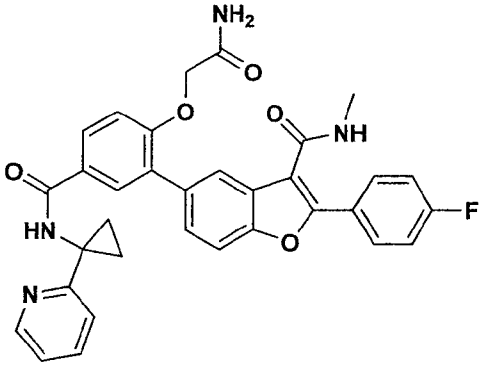
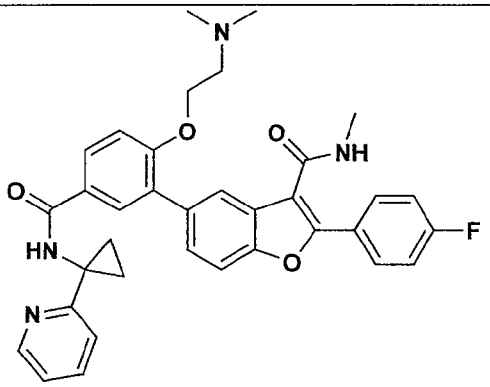
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	M
	C	C
	E	B
	C	C
	C	C

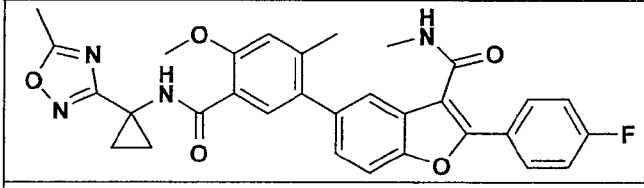
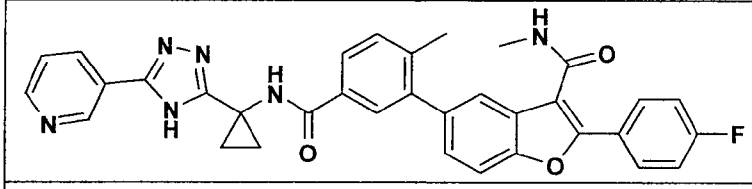
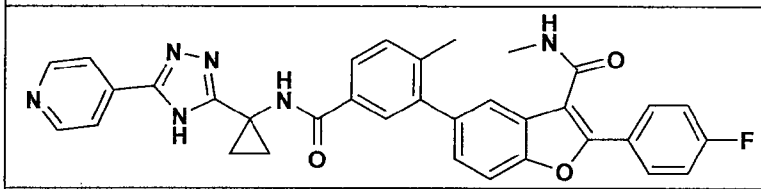
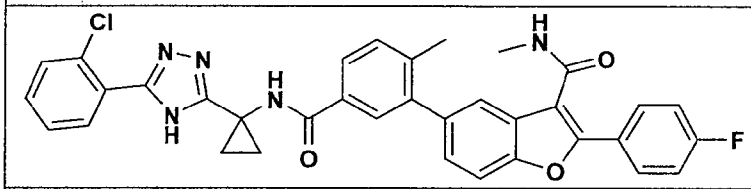
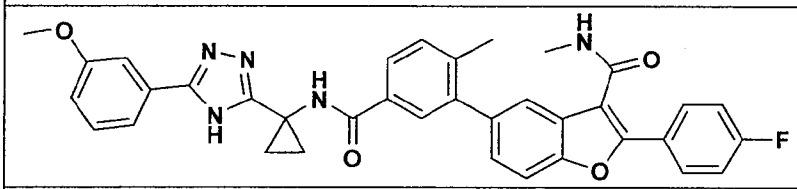
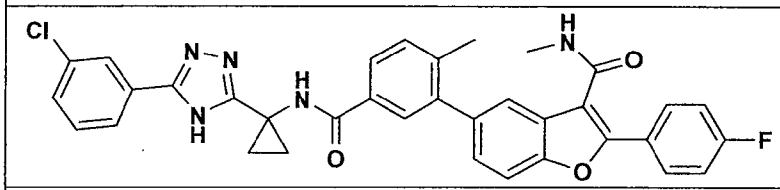
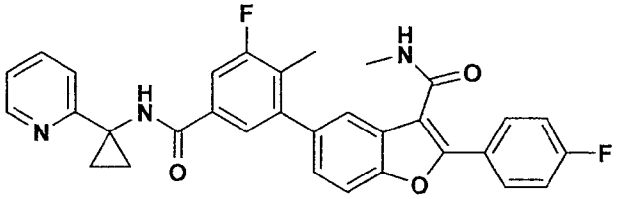
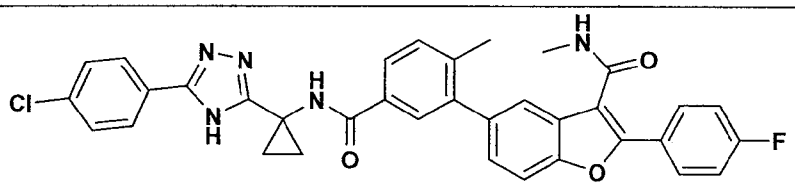
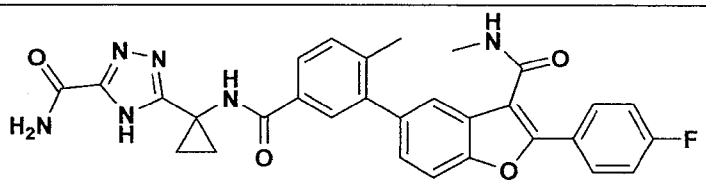
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	C
	E	C
	M	C
	M	C
	C	C

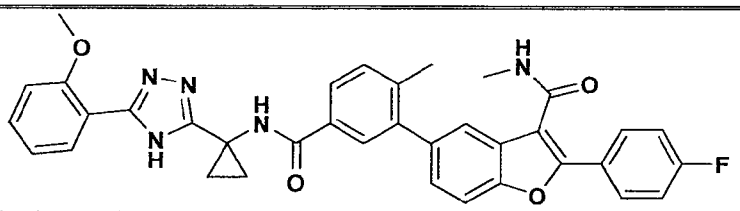
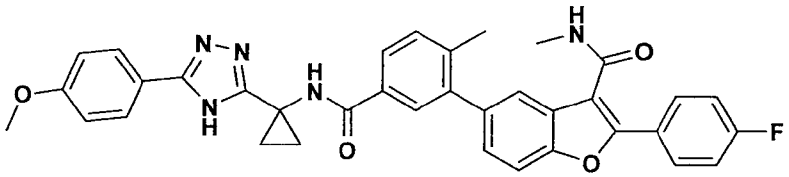
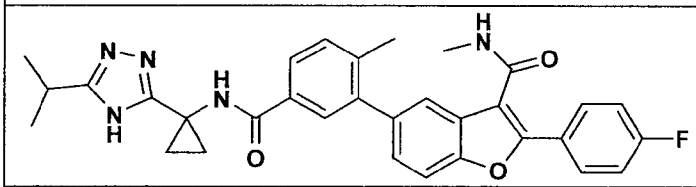
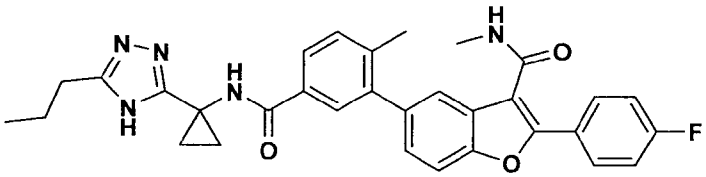
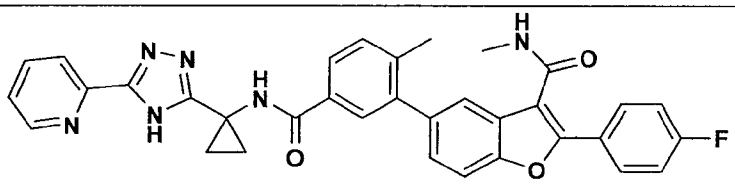
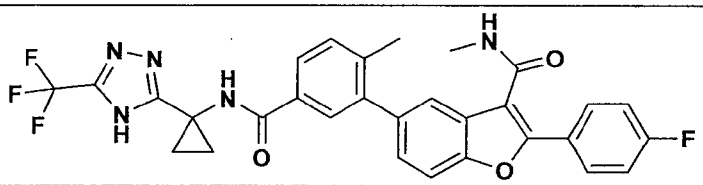
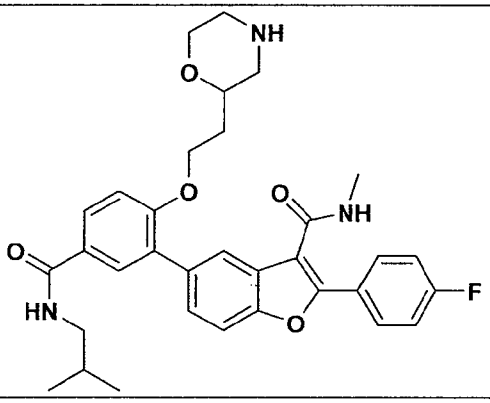
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
 Quiral	C	C
	G	C
	C	C
	E	C
	A	C

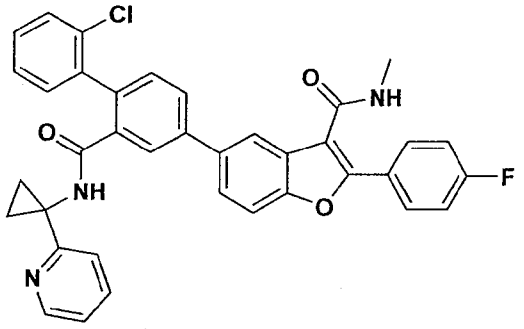
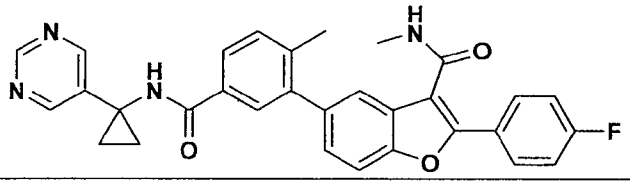
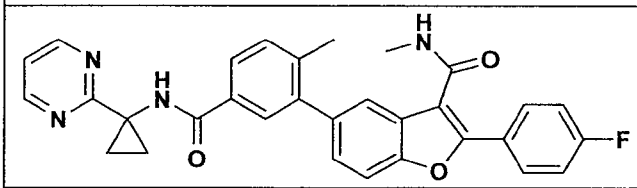
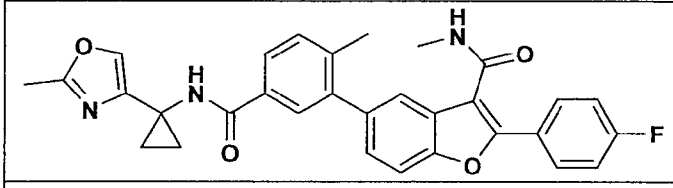
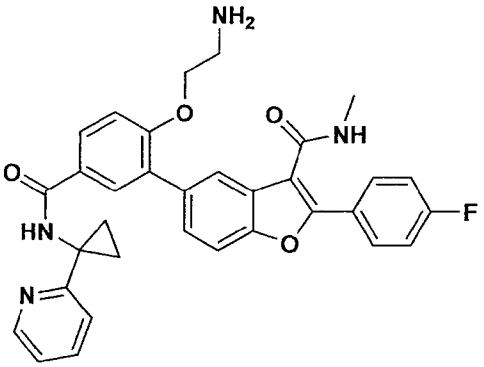
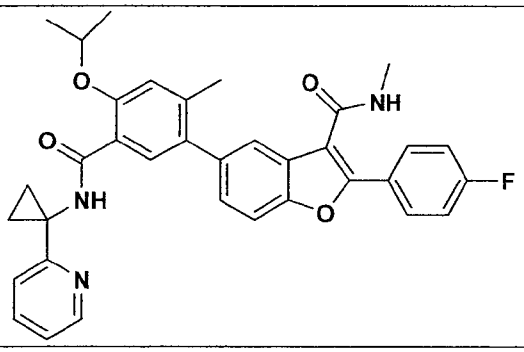
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	B	C
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

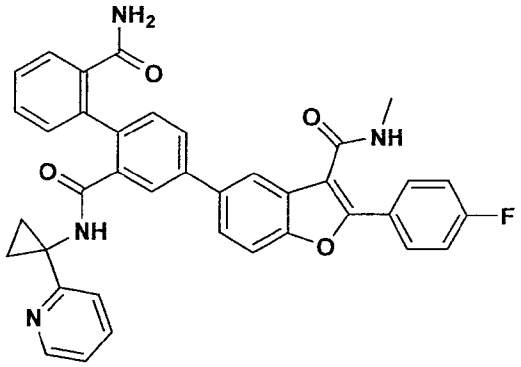
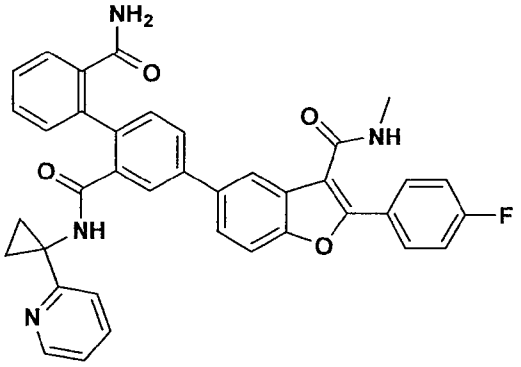
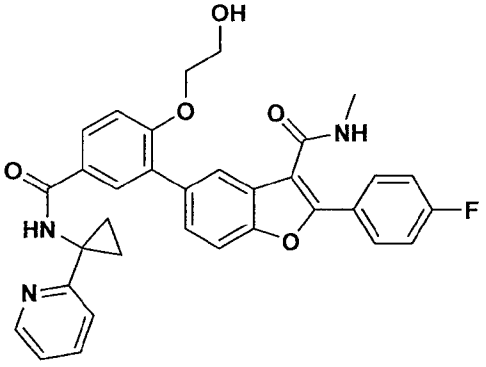
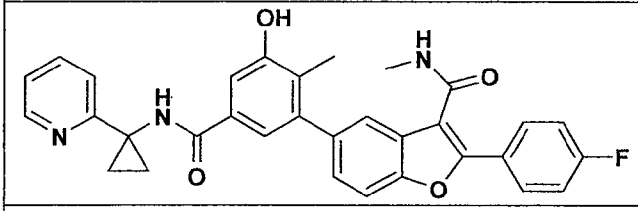
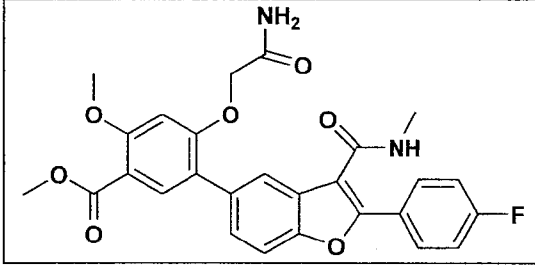
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A

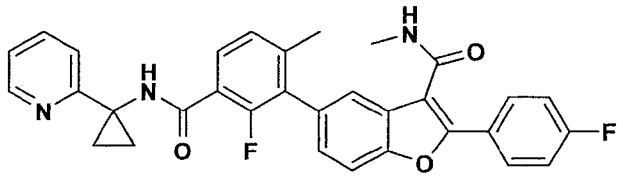
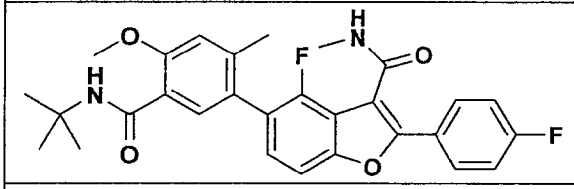
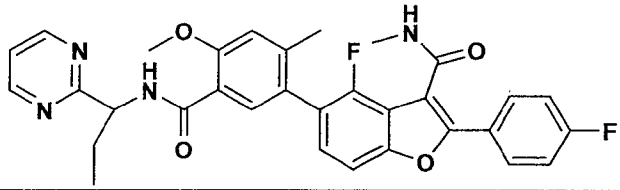
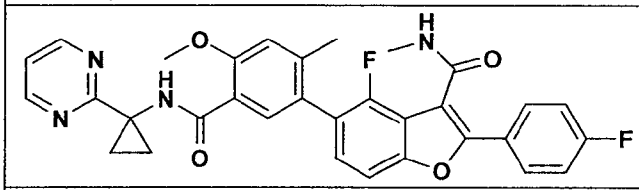
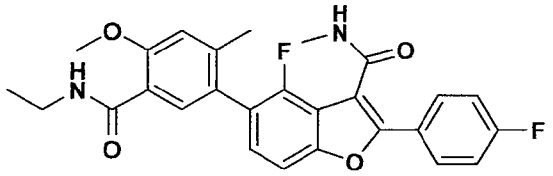
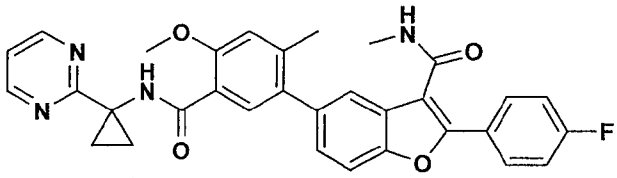
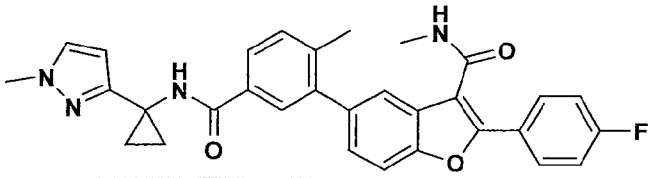
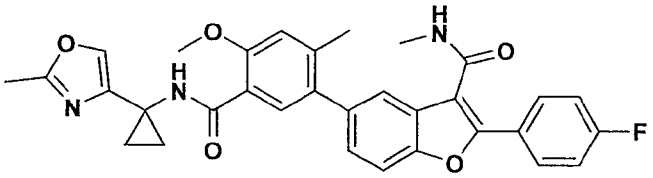
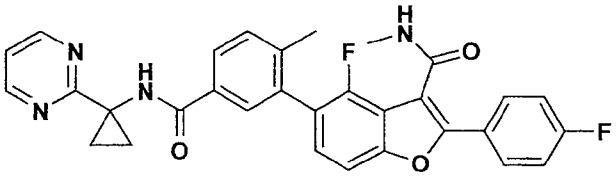
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	B	E
		A
		A
	A	A
	A	A

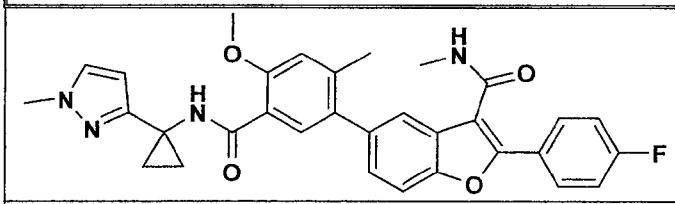
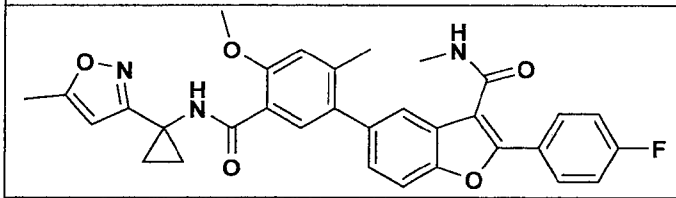
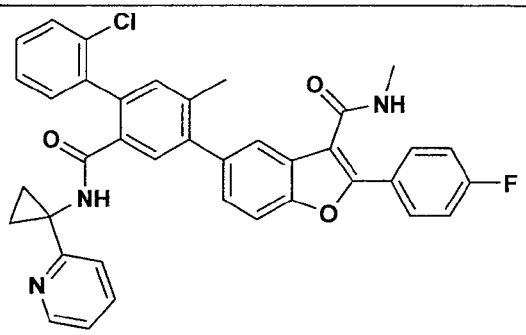
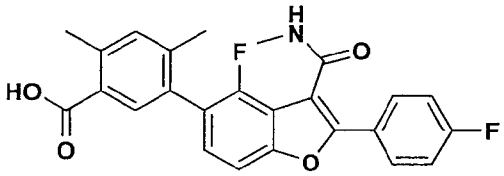
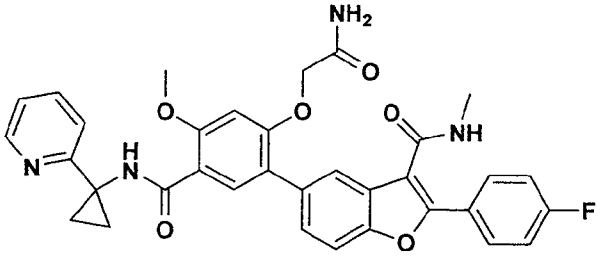
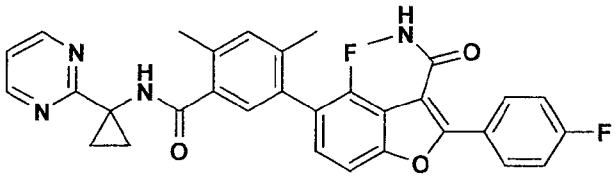
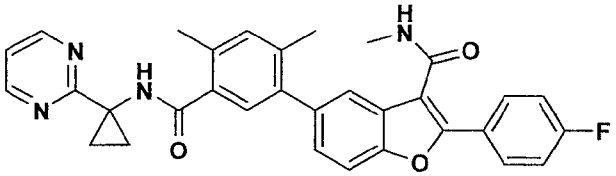
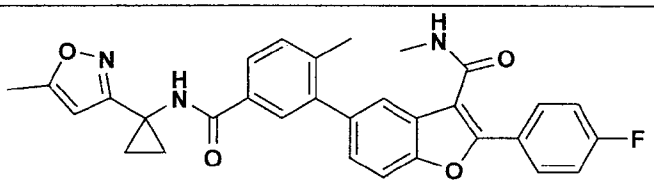
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
	B	A
	A	B

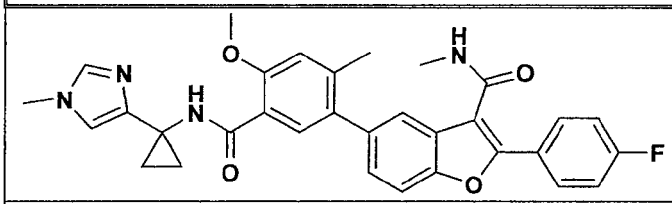
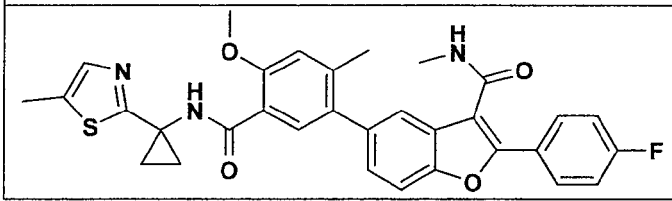
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		A
	A	A
	A	A
		A
	A	A
	A	A
		A

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		A
		A
	A	A
	A	A
	N	A
	A	A

Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	A	A
		C

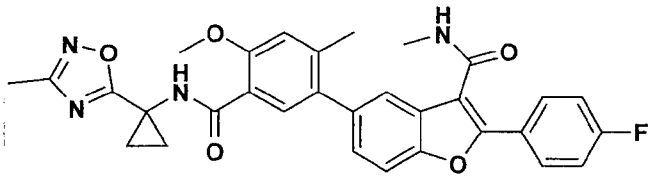
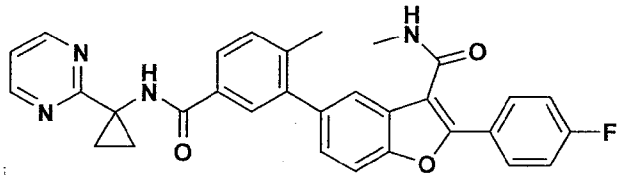
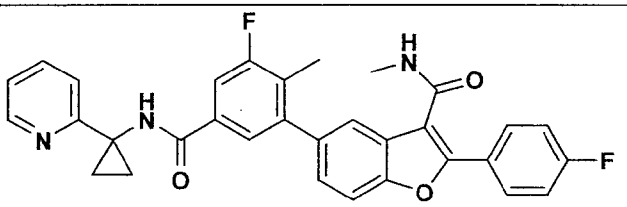
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	N	A
	A	A
	A	A
	A	A
		A
	A	A
	N	A
	A	A
	A	A

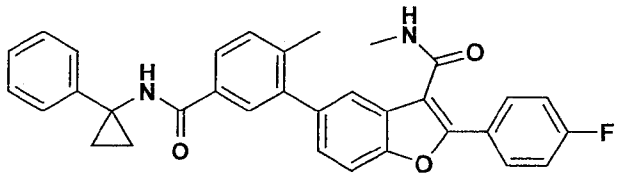
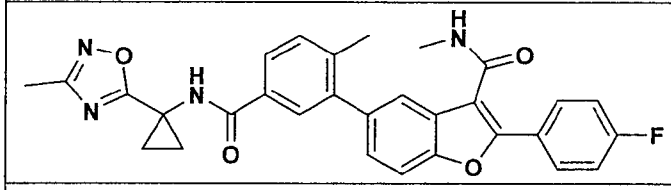
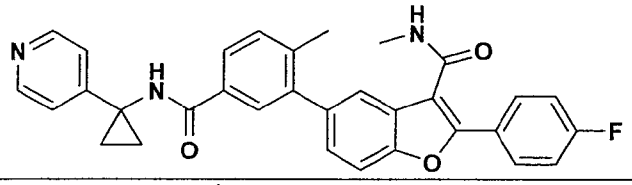
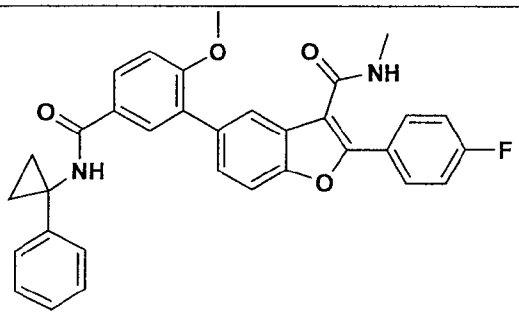
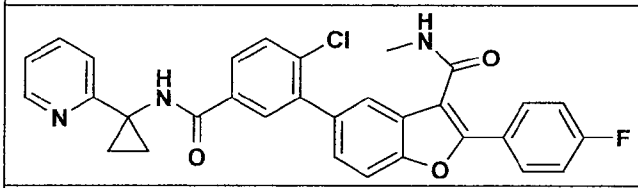
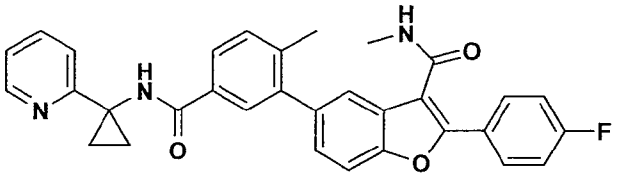
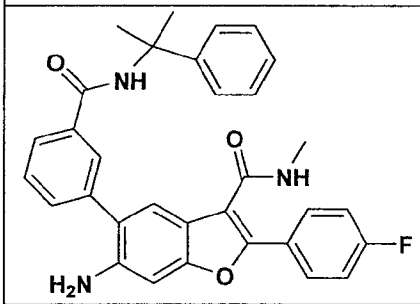
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
	A	A
	A	A
	A	A
	C	E
	N	A
	B	A
	A	A
		A

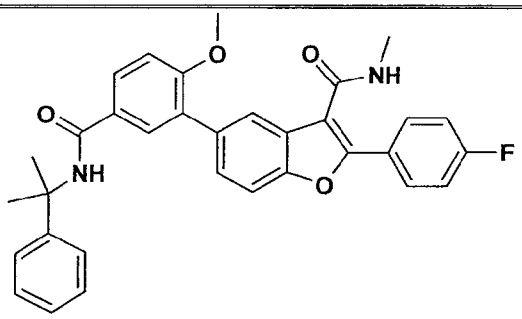
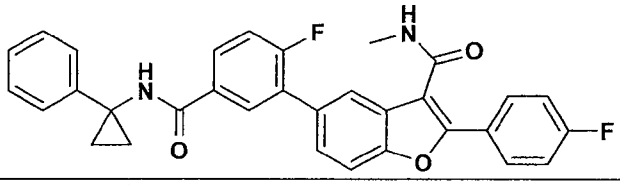
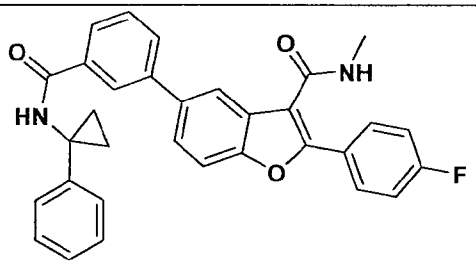
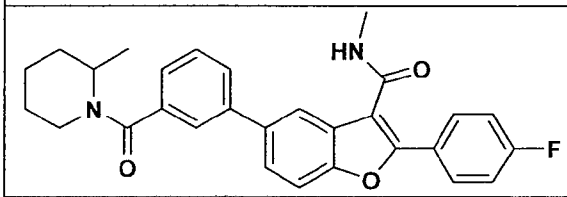
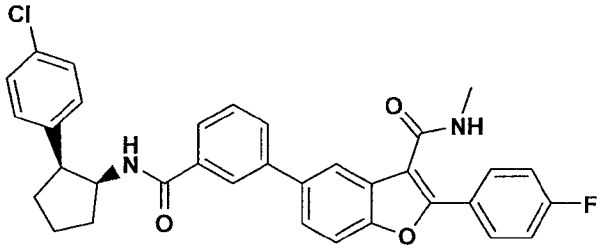
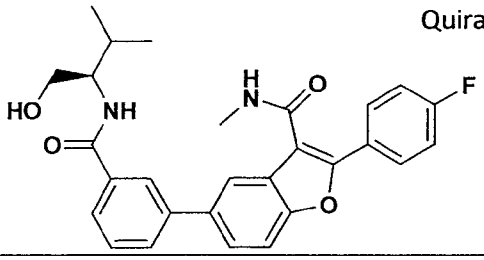
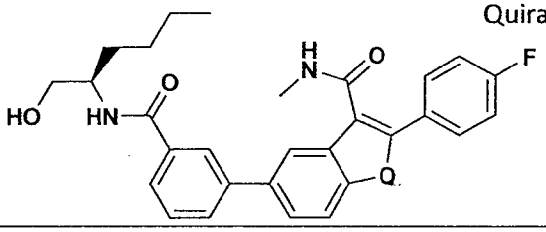
Estrutura	IC_{50}	EC_{50}
		A
		A

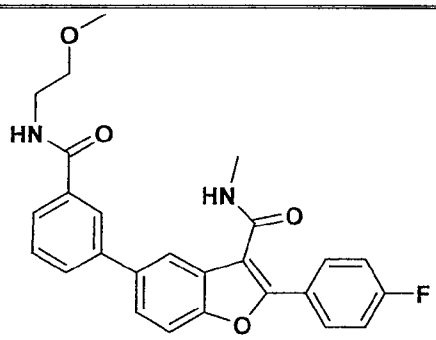
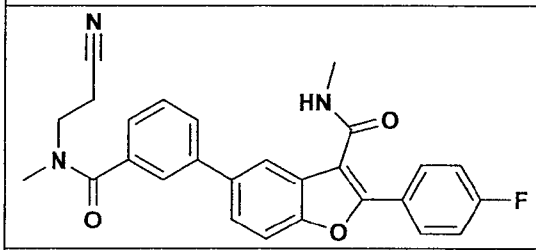
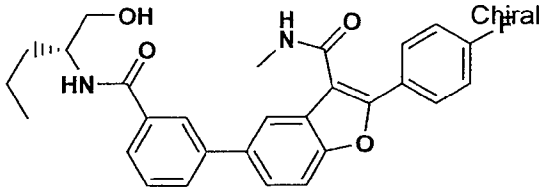
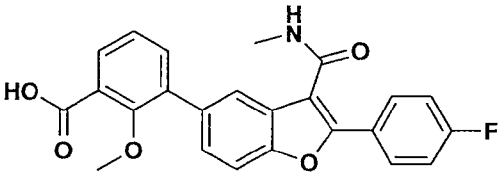
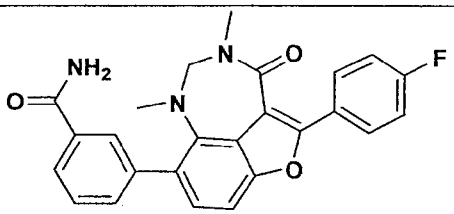
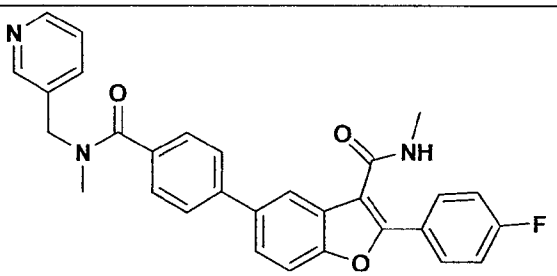
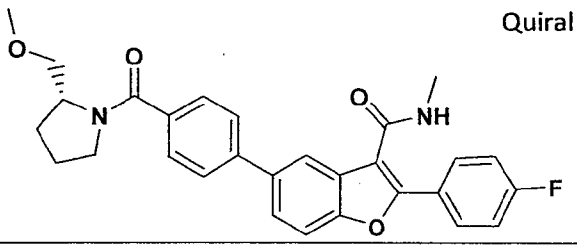
Um valor de 0,002 ou menos até 0,25 μM; B >0,25 μM – <1,0 μM; C 1,0 μM – 10,0 μM; D >0,67 μM mas um valor exato não foi determinado; E >10,0 μM; F >0,4 μM; mas um valor exato não foi determinado; G > 1,39 μM mas um valor exato não foi determinado; H >0,62 μM mas um valor exato não foi determinado; I >4 μM mas um valor exato não foi determinado; J>3,7 μM mas um valor exato não foi determinado; K >1,23 μM mas um valor exato não foi determinado; L < 0,02 μM mas um valor exato não foi determinado; M >0,50 mas um valor exato não foi determinado, N <0,02 mas um valor exato não foi determinado.

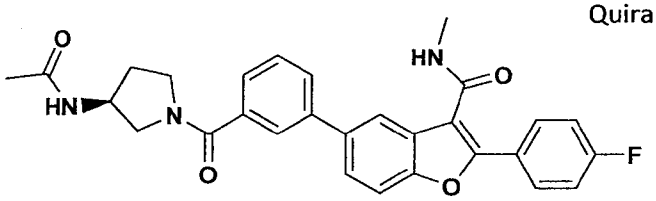
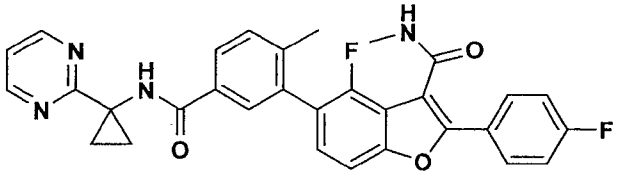
TABELA 1c

Estrutura	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	0,02	1,60E-03*
	< 0,02	3,04E-04*
	0,01	4,25E-04*

Estrutura	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	0,02	7,86E-04*
	7,20E-03	8,05E-04*
	3,95E-03	8,30E-04*
	9,95E-03	1,78E-03
	0,01	1,83E-03
	8,60E-03	1,95E-03
	5,45E-03	2,47E-03

Estrutura	IC_{50} (µM)	EC_{50} (µM)
	9,65E-03	3,04E-03
	0,02	3,57E-03
	5,90E-03	3,58E-03
	0,29	1,13
	> 12,50	1,13
Quiral 	0,80	1,25
Quiral 	0,60	1,26

Estrutura	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
	1,71	1,34
	0,80	1,38
 Chiral	1,15	1,39
	4,75	13,26
	> 12,50	13,66
	9,92	15,11
 Quiral	10,39	15,39

Estrutura	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
Quiral 	7,13	16,08
		5,68E-03*

* EC_{50} foi determinada usando método de placa de 384 cavidades

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS E MÉTODOS DE TRATAMENTO

Os compostos demonstram atividade contra NS5B de HCV e podem ser úteis em tratamento de HCV e infecção por HCV. Desta maneira, outro aspecto da invenção é uma composição compreendendo um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Outro aspecto da invenção é uma composição compreendendo ainda um composto tendo atividade anti-HCV.

Outro aspecto da invenção é uma composição onde o composto tendo atividade anti-HCV é um interferon. Outro aspecto da invenção é onde o interferon é selecionado de interferon alfa 2B, interferon alfa peguilado, interferon de consenso, interferon alfa 2A e interferon linfoblastoide tau.

Outro aspecto da invenção é uma composição onde o composto tendo atividade anti-HCV é uma ciclosporina. Outro aspecto da invenção é onde a ciclosporina é ciclosporina A.

Outro aspecto da invenção é uma composição onde o composto tendo atividade anti-HCV é selecionado do grupo consistindo em interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que aumenta o desenvolvimento de uma resposta de célula T auxiliar tipo 1, RNA de interferência, RNA antissenso, Imiqimod, ribavirin, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina e rimantadina.

Outro aspecto da invenção é uma composição onde o composto

tendo atividade anti-HCV é eficaz para inibir a função de um alvo selecionado de metaloprotese de HCV, HCV serina protease, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, montagem de HCV, egresso de HCV, proteína NS5A de HCV, IMPDH e um análogo de nucleosídeo para o tratamento de uma infecção por HCV.

Outro aspecto da invenção é uma composição compreendendo um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, um veículo farmaceuticamente aceitável, um interferon e ribavirin.

Outro aspecto da invenção é um método de inibição da função do réplicon de HCV compreendendo contato do réplicon de HCV com um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um método de inibição da função da proteína NS5B de HCV compreendendo contato da proteína NS5B de HCV com um composto de fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Outro aspecto da invenção é um método de tratamento de uma infecção por HCV em um paciente compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. Outro aspecto da invenção é um método de inibição da função do réplicon de HCV. Outro aspecto da invenção é um método de inibição da função da proteína NS5B de HCV.

Outro aspecto da invenção é um método de tratamento de uma infecção por HCV em um paciente compreendendo administrar ao paciente uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, em conjunto com (antes, depois ou concomitantemente) outro composto tendo atividade anti-HCV.

Outro aspecto da invenção é o método onde o outro composto tendo atividade anti-HCV é um interferon.

Outro aspecto da invenção é o método onde o interferon é selecionado de interferon alfa 2B, interferon alfa peguilado, interferon de consenso, interferon alfa 2 e interferon linfoblastoide tau.

Outro aspecto da invenção é o método onde o outro composto

tendo atividade anti-HCV é uma ciclosporina.

Outro aspecto da invenção é o método onde a ciclosporina é ciclosporina A.

Outro aspecto da invenção é o método onde o outro composto tendo atividade anti-HCV é selecionado de interleucina 2, interleucina 6, interleucina 12, um composto que aumenta o desenvolvimento de uma resposta de célula T auxiliar tipo 1, RNA de interferência, RNA antissenso, Imiqimod, ribavirin, um inibidor de inosina 5'-monofosfato desidrogenase, amantadina e rimantadina.

Outro aspecto da invenção é o método onde o outro composto tendo atividade anti-HCV é eficaz para inibir a função de um alvo selecionado do grupo consistindo em HCV metaloprotease, HCV serina protease, HCV polimerase, HCV helicase, proteína NS4B de HCV, entrada de HCV, montagem de HCV, egresso de HCV, proteína NS5A de HCV, IMPDH e um análogo de nucleotídeo para o tratamento de uma infecção por HCV.

Outro aspecto da invenção é o método onde o outro composto tendo atividade anti-HCV é eficaz para inibir a função de alvo no ciclo de HCV outro que não a proteína NS5B de HCV.

"Terapeuticamente eficaz" significa a quantidade de agente necessária para prover um benefício significante para o paciente conforme compreendido pelos praticantes no campo de hepatite e infecção por HCV.

"Paciente" significa uma pessoa infectada com vírus HCV e adequada para terapia conforme compreendido pelos praticantes no campo de hepatite e infecção por HCV.

"Tratamento", "terapia", "regime", "infeção por HCV" e termos relacionados são usados conforme compreendido pelos praticantes no campo de hepatite e infecção por HCV.

Os compostos da presente invenção são geralmente dados como composições farmacêuticas compreendidas de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto ou seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável e podem conter excipientes convencionais. Veículos farmaceuticamente aceitáveis são aqueles veículos

convencionalmente conhecidos tendo perfis de segurança aceitáveis. As composições compreendem todas as formas sólidas e líquidas incluindo, por exemplo, cápsulas, comprimidos, pastilhas e pós bem como suspensões líquidas, xaropes, elixires e soluções. As composições são feitas usando técnicas de formulação comuns e excipientes (tais como agentes de ligação e umectantes) e veículos convencionais (tais como água e álcoois) são geralmente usados para composições. Vide, por exemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edição, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

As composições sólidas são normalmente formuladas em unidades de dosagem e composições provendo de a partir de cerca de 1 a 1000 mg do ingrediente ativo por dose são preferidas. Alguns exemplos de dosagem são 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg e 1000 mg. Em geral, outros agentes estarão presentes em uma faixa de unidade similar aos agentes desta classe usados clinicamente. Tipicamente, isto é 0,25-1000 mg/unidade.

As composições líquidas estão geralmente em faixas de unidade de dosagem. Em geral, a composição líquida estará em uma faixa de dosagem unitária de 1-100 mg/mL. Alguns exemplos de dosagens são 1 mg/mL, 10 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL e 100 mg/mL. Em geral, outros agentes estarão presentes em uma faixa unitária similar aos agentes desta classe usados clinicamente. Tipicamente, isto é 1-100 mg/mL.

A invenção compreende todos os modos de administração convencionais; métodos orais e parenterais são preferidos. Em geral, o regime de dosagem será similar a outros agentes usados clinicamente. Tipicamente, a dose diária será 1-100 mg/kg de peso do corpo diariamente. Em geral, mais composto é requerido oralmente e menos parenteralmente. O regime de dosagem específico, no entanto, será determinado por um médico usando julgamento médico seguro.

A invenção compreende também métodos onde o composto é dado em terapia de combinação. Isto é, o composto pode ser usado em conjunto com, mas separadamente de, outros agentes úteis em tratamento de

hepatite e infecção por HCV. Nesses métodos de combinação, o composto será geralmente dado em uma dose diária de 1-100 mg/kg de peso do corpo diariamente em conjunto com outros agentes. Os outros agentes geralmente serão dados nas quantidades terapeuticamente usadas. O regime de dosagem específico, no entanto, será determinado por um médico usando julgamento médico seguro.

Alguns exemplos de compostos adequados para composições e métodos são listados na Tabela 2.

TABELA 2

Nome Comercial	Tipo de Inibidor ou Alvo	Empresa de Origem
Omega IFN	IFN-ω	Intarcia Terapeutics
BILN-2061	Inibidor de serina protease	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germani
Summetrel	Antiviral	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
Roferon A	IFN-α2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Suíça
Pegasis	IFN-α2a PEGuilada	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Suíça
Pegasis e Ribavirin	IFN-α2a PEGuilada /ribavirin	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Suíça
CELLCEPT®	Imunossupressor de IgG de HCV	F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Suíça
Wellferon	IFN-αn1de linfoblastoide	GlaxoSmitKline plc, Uxbridge, UK
Albuferon - α	IFN-α2b de albumina	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
Levovirin	Ribavirin	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
IDN-6556	Inibidor de caspase	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA

Nome Comercial	Tipo de Inibidor ou Alvo	Empresa de Origem
IP-501	Antifibrótico	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
Actimmune	INF-γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Infergen A	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
ISIS 14803	Antissenso	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA / Elan Pharmaceuticals Inc., Nova York, NI
JTK-003	Inibidor de RdRp	Japan Tobacco Inc., Tóquio, Japão
Pegasis e Ceplene	IFN-α2a PEGuilado / Imunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Ceplene	Imunomodulador	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Civacir	Imunossupressor de IgG de HCV	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Intron A e Zadaxin	IFN-α2b/α1-timosina	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Betesda, MD / SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Levovirin	Inibidor de IMPDH	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Viramidine	Profármaco de ribavirin	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	Ribozima	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
Intron A	IFN-α2b	Schering-Plough Corporation, Kenilwort, NJ
PEG-Intron	IFN-α2b PEGuilado	Schering-Plough Corporation, Kenilwort, NJ

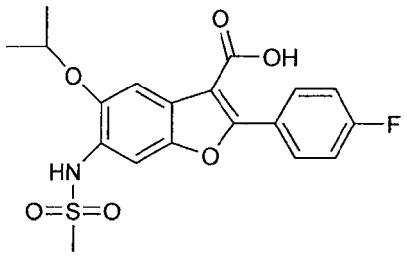
Nome Comercial	Tipo de Inibidor ou Alvo	Empresa de Origem
Rebetron	IFN-α2b/ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilwort, NJ
Ribavirin	Ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilwort, NJ
PEG-Intron / Ribavirin	IFN-α2b PEGuilado /ribavirin	Schering-Plough Corporation, Kenilwort, NJ
Zadazim	Imunomodulador	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Rebif	IFN-β1a	Serono, Geneva, Suíça
IFN-β e EMZ701	IFN-β e EMZ701	Transition Terapeutics Inc., Ontário, Canadá
Batabulin (T67)	Inibidor de β-tubulina	Tularik Inc., Sout San Francisco, CA
Merimepodib (VX-497)	Inibidor de IMPDH	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
Telaprevir (VX-950, LI-570310)	INibidor de NS3 serina protease	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA / Eli Lilli e Co. Inc., Indianápolis, IN
Omniferon	IFN-α Natural	Viragen Inc., Plantation, FL
XTL-6865 (XTL-002)	Anticorpo monoclonal	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Israel
HCV-796	Inibidor de replicase de NS5B	Wyet / Viropharma
NM-283	Inibidor de replicase de NS5B	Idenix / Novartis
GL-59728	Inibidor de replicase de NS5B	Gene Labs / Novartis
GL-60667	Inibidor de replicase de NS5B	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	Inibidor de replicase de NS5B	Gilead

Nome Comercial	Tipo de Inibidor ou Alvo	Empresa de Origem
PSI 6130	Inibidor de replicase de NS5B	Roche
R1626	Inibidor de replicase de NS5B	Roche
SCH 503034	Inibidor de serina protease	Schering-Plough
NIM811	Inibidor de ciclofilina	Novartis
Suvus	Azul de metileno	Bioenvision
Multiferon	IFN de longa duração	Viragen / Valentis
Actilon (CPG10101)	Agonista de TLR9	Coley
Interferon-β	Interferon-β-1a	Serono
Zadaxin	Imunomoduladtor	SciClone
Pyrazolopyrimidine compounds e salts From WO 2005/047288	Inibidores de HCV	Arrow Terapeutics Ltd.
2'C Metil adenosine	Inibidor de replicase de NS5B	Merck
GS-9132 (ACH-806)	Inibidor de HCV	Achillion / Gilead

DESCRIÇÃO DE MODALIDADES ESPECÍFICAS

As abreviações conforme aqui usado são definidas como segue: "1 x" para uma vez, "2 x" para duas vezes, "3 x" para três vezes, "°C" para graus Celsius, "eq" para equivalente ou equivalentes, "g" para grama ou gramas, "mg" para milligrama ou milligramas, "L" para litro ou litros, "mL" para millilitro ou millilitros, "µL" para microlitro ou microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para millimol ou millimols, "min" para minuto ou minutos, "h" para hora ou horas, "rt" para temperatura ambiente, "RT" para

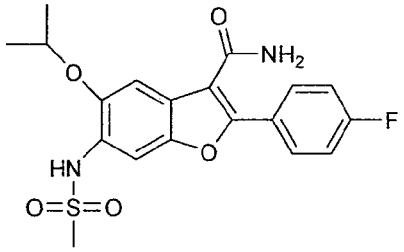
tempo de retenção, "atm" para atmosfera, "psi" para libra por polegada quadrada, "conc." para concentrado, "sat" ou "sat'd " para saturado, "MW" para peso molecular, "mp" para ponto de fusão, "ee" para excess enantiomérico, "MS" ou "Mass Spec" para espectrometria de massa, "ESI" para espectroscopia de massa para ionização por eletropulverização, "HR" para alta resolução, "HRMS" para espectrometria de massa de alta resolução, "LCMS" para espectrometria de massa de cromatografia líquida, "HPLC" para cromatografia líquida de alta pressão, "RP HPLC" para HPLC de fase reversa, "TLC" ou "tlc" para cromatografia de camada fina, "RMN" para espectroscopia por ressonância magnética nuclear, "^{1}H" para próton, "δ" para delta, "s" para singleto, "d" para dupleto, "t" para tripleto, "q" para quarteto, "m" para multipleto, "br" para amplo, "Hz" para hertz, e "α", "β", "R", "S", "E", e "Z" são designações estereoquímicas familiares a um versado na técnica.



Ácido 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxílico

NaOH em excesso (10 mL, 1N aq) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfona-mido)benzofuran-3-carboxilato de metila (3,0 g, 6,89 mmols) em EtOH (34 mL) e THF (34 mL). Ele foi deixado agitar a 60 °C da noite para o dia. A mistura foi então aquecida para 67 °C e deixada agitar por mais 4 horas. A mistura foi concentrada, então diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl saturado. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (2,7 g, 96%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,38 (m, 6 H) 2,99 (s, 3 H) 4,63 - 4,73 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m,2 H) 8,00 - 8,08 (m, 2 H) 8,88 (s, 2 H) 13,05 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,03 min; m/z (MH-): 406. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm u-

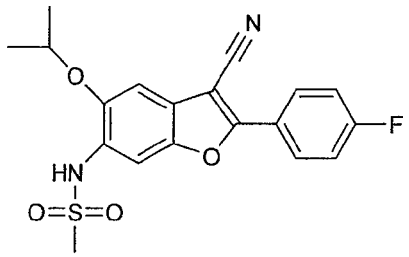
sando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

Amônia (6,1 ml, 12,2 mmols, 2M em MeOH) foi adicionada a uma solução em agitação de HATU (1,1 g, 2,95 mmols) e ácido 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxílico (1,0 g, 2,46 mmols) em DMF (20 ml) a 0 °C. Ela foi deixada aquecer para rt e agitada por 1 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (925 mg, 93%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,30 - 1,37 (m, 6 H) 2,98 (s, 3 H) 4,64 - 4,77 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H)7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,93 - 8,02 (m, 2 H) 8,85 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,26 min; m/z (MH+) 407. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de re-

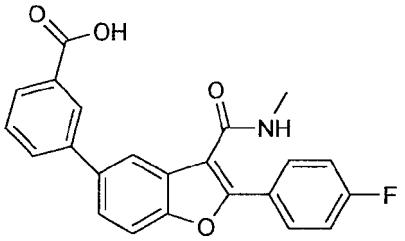
tenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



N-(3-Ciano-2-(4-fluorfenil)-5-isopropoxibenzofuran-6-il)metanossulfonamida.

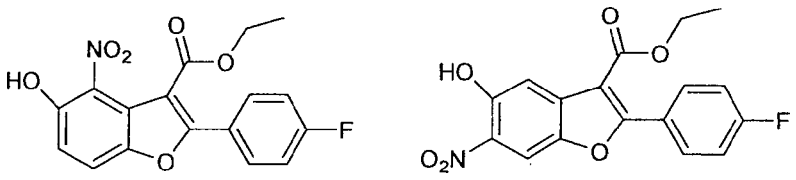
Anidrido trifluoracético (375 µL, 2,66 mmols) foi adicionado a uma solução em agitação de DIEA (928 µL, 5,31 mmols), 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6 (metilsulfonamido) benzofuran-3-carboxamida (300 mg, 0,738 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) e THF (4 mL) a 0 °C por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado em sílica-gel (BIOTAGE®, gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração em λ = 254 nm) para dar o composto do título (143 mg, 50%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,28 - 1,41 (m, 6 H) 3,01 (s, 3 H) 4,77 - 4,95 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 8,04 - 8,20 (m, 2 H) 9,01 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,65 min; m/z (MH-): 387. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados u-

sando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzóico

Carbonato de césio (3,5 g, 10,7 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (108 mg, 0,093 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (3,0 g, 7,19 mmols), ácido 3-boronobenzoico (1,97 g, 11,86 mmols). Dioxana (60 ml) e água (12 ml) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e então aquecida até 95° C e deixada agitar da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar até rt. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. O precipitado que se formou foi filtrado e seco da noite para o dia a 55 °C sob vácuo. A fase orgânica restante foi concentrada e triturada com DCM, seguido por DCE quente e finalmente MeOH quente para dar o composto do título que foi combinado com o precipitado anteriormente coletado (2,4 g, 87%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,19 min; m/z (MH+): 390. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM.V. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluroacético e o solvente B a 0,1% era H_2O a 10% / MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

e

2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

Ácido nítrico (21 µL, 0,33 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etila (100 mg, 0,33 mmol) em clorofórmio (3,3 mL) a -20 °C. Ele foi deixado agitar por 10 min. Uma razão 9:2 de 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila para 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila foi observada. A reação bruta foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar os compostos do título:

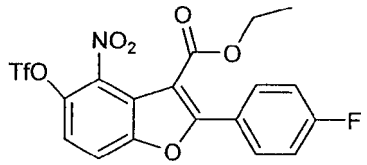
2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,92 (1 H, s), 8,33 (1 H, s), 8,03 - 8,11 (2 H, m), 7,69 (1 H, s), 7,43 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 4,34 (2 H, q, *J*=7,22 Hz), 1,33 (3 H, t, *J*=7,17 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,79 min; m/z (MH-): 344. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (1 H, s), 7,92 - 8,01 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 7,42 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 7,17 (1 H, d,

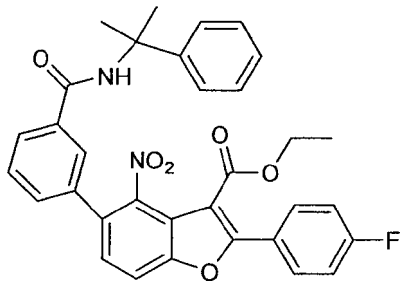
J=8,85 Hz), 4,20 (2 H, q, *J*=7,12 Hz), 1,21 (3 H, t, *J*=7,17 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,56 min; m/z (MH-): 344. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-fluorfenil)-4-nitro-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzofuran-3-carboxilato de etila

Trietilamina (91 µL, 0,652 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de 1,1,1-triflúor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (116 mg, 0,326 mmol) e 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-4-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila (75 mg, 0,217 mmol) em DCM (2,2 mL). A reação bruta foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar composto titulado (78 mg, 75%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (1 H, s), 7,92 - 8,01 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 7,42 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 7,17 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 4,20 (2 H, q, *J*=7,12 Hz), 1,21 (3 H, t, *J*=7,17 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,91 min; m/z (MH+): nenhum íon detectado. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B

100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

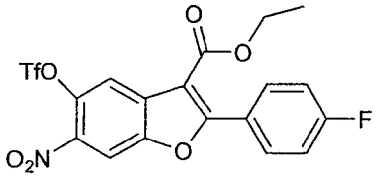


2-(4-fluorfenil)-4-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil) benzofuran-3-carboxilato de etila

Etapa 1: Carbonato de césio (333 mg, 1,021 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (39 mg, 0,034 mmol), 2-(4-fluorfenil)-4-nitro-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzofuran-3-carboxilato de etila (325 mg, 0,681 mmol), ácido 3-boronobenzoico (169 mg, 1,021 mmol). Dioxana (5,6 mL) e água (1,1 mL) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e aquecida para 90 °C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o ácido *m*.

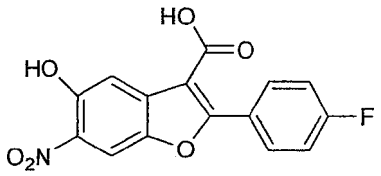
Etapa 2: O ácido *m* bruto foi diluído com DMF (5 mL) e tratado com HATU (388 mg, 1,021 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (138 mg, 1,021 mmol) e DIEA (357 µL, 2,043 mmols) e deixado agitar por 1 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título que foi purificado em sílica-gel (coluna BIOTAGE® 25+M, Gradiente de EtOAc/hexanos; Rf ~0, para EtOAc 20%/hexanos; coleta de fração a λ = 254 nm) para dar um sólido amarelo claro (294 mg, 76%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,97 min; m/z (MH+): 567. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição emprega-

ram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



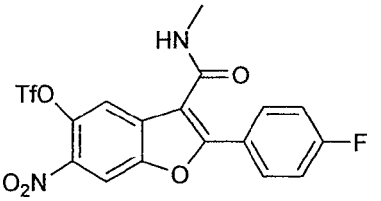
2-(4-fluorfenil)-6-nitro-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzofuran-3-carboxilato de etila

Trietilamina (121 µL, 0,869 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de 1,1,1-triflúor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (155 mg, 0,434 mmol) e 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila (100 mg, 0,290 mmol) em DCM (3 mL). Ela foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi concentrada e foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (140 mg, 100%). ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,91 (1 H, s), 8,10 - 8,19 (3 H, m), 7,48 (2 H, t, *J*=8,97 Hz), 4,37 (2 H, q, *J*=7,07 Hz), 1,34 (3 H, t, *J*=6,95 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,91 min; m/z (MH+): nenhum íon detectado. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



Ácido 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxílico

NaOH em excesso (11 ml, 11,00 mmols, 1M aq) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila (1,9 g, 5,50 mmols) em EtOH (55 ml) e THF (55 ml) e foi deixado agitar a 64 °C da noite para o dia. A mistura foi concentrada e diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (1,7 g, quant.). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 7,31 - 7,48 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,00 - 8,14 (m, 2 H) 8,29 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 13,35 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 0,99 min; m/z (MH-): 416. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



Trifluormetanossulfonato de 2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-ila.

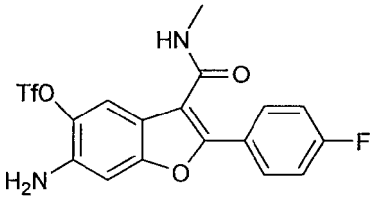
Etapa 1: Metanamina (4,4 ml, 8,83 mmols) foi adicionada a uma solução em agitação de DIEA (3 ml, 17,65 mmols), BOP (2,9 g, 6,62 mmols) e ácido 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-6-nitrobenzofuran-3-carboxílico (1,4 g, 4,41

mmols) em DMF (44 ml) a 0 °C. Ela foi deixada aquecer para rt e agitada por 1 h. A mistura foi concentrada e diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um produto bruto que foi triturado com MeOH para dar metilamida, aduto de nitro fenol-hmpa (1,7 g, 78%).

Etapa 2: O aduto de hmpa (100 mg, 0,203 mmol) foi absorvido em EtOH e tratado com NaOH 1M (609 µL, 0,609 mmol) a 70 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o nitro fenol (50 mg, 75%) como um sólido branco. Tempo de retenção de LC-MS: 1,34 min; m/z (MH+): 331. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

Etapa 3: Trietilamina (422 µL, 3,03 mmols) foi adicionada a uma solução em agitação de N-Fenilbis(trifluormetano)sulfonimida (649 mg, 1,817 mmol) e 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida (400 mg, 1,211 mmol) em DCM (24 mL) em rt. A pasta fluida foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um resíduo bruto que foi purificado em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, Rf ~0,2 em EtOAc 30%/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (375 mg, 67%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,83 (1 H, s), 8,55 - 8,65 (1 H, m), 7,98 - 8,05 (2 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,47 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 2,84 (3 H, d, *J*=4,58

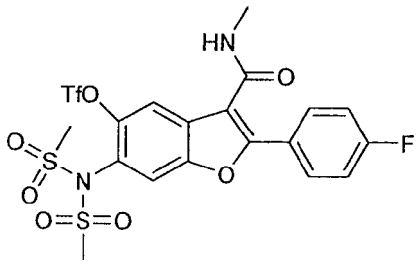
Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,96 min; m/z (MH-): 461. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



Trifluormetanossulfonato de 6-Amino-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila

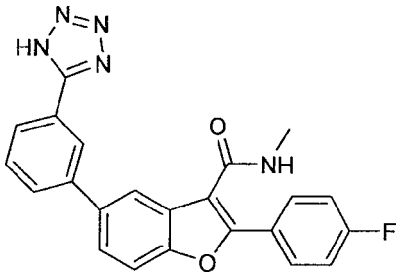
Ferro (211 mg, 3,79 mmols) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il trifluormetanossulfonato (350 mg, 0,757 mmol) em EtOH (8,4 mL) e AcOH (8,4 mL) em rt e então foi aquecido para 100 °C por 10 min. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat seguido por NaOH a 1M e salmoura. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um sólido branco que era 1:1 de material de partida:produto. Ela foi novamente submetida a condições de reação por 15 minutos e trabalhada novamente para dar o composto do título (275 mg, 84%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,47 min; m/z (MH+): 433. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a

100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



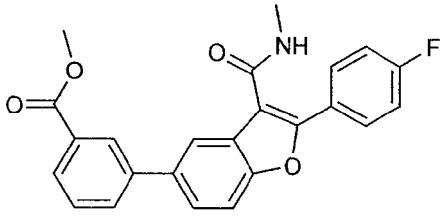
Trifluormetanossulfonato de 2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-(metilsulfonil)metilsulfonamido)benzofuran-5-ila

Cloreto de metanossulfonila (146 µL, 1,873 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de trifluormetanossulfonato de 6-amino-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (270 mg, 0,624 mmol) e DIEA (500 µL, 2,86 mmols) em DCM (6,3 mL) a 25 °C. Ele foi deixado agitar por 1 hora e então diluído com EtOAc e lavado com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Ela foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (300 mg, 82%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,49 min; m/z (MH+): 589. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



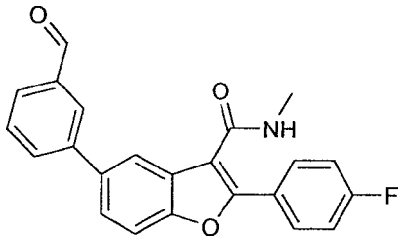
5-(3-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Azidotrimetilsilano (161 µL, 1,215 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (225 mg, 0,607 mmol) e dibutilestananona (30 mg, 0,121 mmol) em tolueno (6 mL) em rt. Ele foi aquecido para 105 °C e deixado agitar da noite para o dia. A reação, que permaneceu uma pasta fluida, resultou em ~70% de conversão. Equivalentes adicionais de reagentes e solventes foram adicionados e a mistura foi deixada agitar da noite para o dia a 10 °C. A reação foi deixada resfriar e filtrada para dar o composto do título (205 mg, 82%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,03 min; m/z (MH+): 414. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de metila

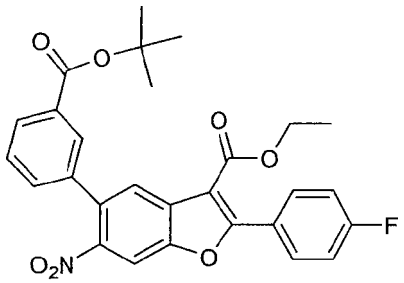
Trimetilsilildiazometano (500 µL, 1,00 mmol, 2M em dietil éter) foi adicionado a uma solução em agitação de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (100 mg, 0,257 mmol) em dietil éter (2,5 mL) a 25 °C. Ele foi deixado agitar por 2 horas. A mistura foi concentrada para dar o composto titulado (100 mg, 97%). Tempo de retenção de LC-MS: 2,46 min; m/z (MH+): 404. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM . As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 3 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 4 min onde o solvente A era acetonitrila a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/acetonitrila a 90%/ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-formilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Carbonato de césio (176 mg, 0,539 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (20 mg, 0,018 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (150 mg, 0,359 mmol), ácido 3-formilfenilborônico (59 mg, 0,395 mmol). Dioxana (3 mL) e água (600 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e triturada com DCM para dar o composto do título (55 mg, 41%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,49 min; m/z (MH+): 374. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna

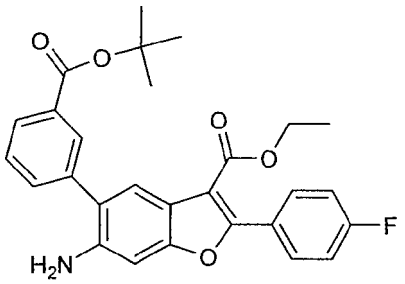
Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

Carbonato de césio (1,54 g, 4,71 mmols) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (182 mg, 0,157 mmol), 2-(4-fluorfenil)-6-nitro-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzofuran-3-carboxilato de etila (1500 mg, 3,14 mmols), ácido 3-(*terc*-butoxicarbonil)fenilborônico (768 mg, 3,46 mmols). Dioxana (26 mL) e água (5 mL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. A reação foi deixada esfriar, foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (1,10 g, 69%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,60 (1 H, s), 8,08 - 8,18 (2 H, m), 8,02 (1 H, s), 7,95 - 8,01 (1 H, m), 7,88 (1 H, s), 7,58 - 7,70 (2 H, m), 7,46 (2 H, t, *J*=8,78 Hz), 4,34 (2 H, q, *J*=7,20 Hz), 1,56 (9 H, s), 1,27 (3 H, t, *J*=7,14 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,13 min; m/z (MH+): origem não ioniza. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um compri-

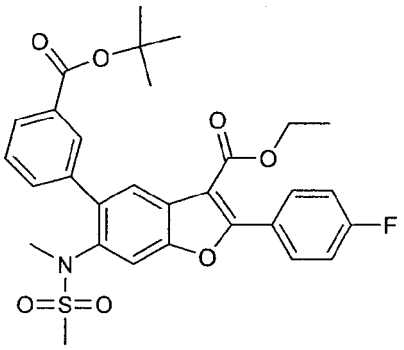
mento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



6-amino-5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil) benzofuran-3-carboxilato de etila

Ferro (28 mg, 0,495 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila (50 mg, 0,099 mmol) em EtOH (495 µL) e AcOH (495 µL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar for 1 hr. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (45 mg, 96%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,99 - 8,06 (2 H, m), 7,89 - 7,96 (2 H, m), 7,65 - 7,72 (1 H, m), 7,61 (1 H, t, *J*=7,65 Hz), 7,55 (1 H, s), 7,31 - 7,40 (2 H, m), 7,00 (1 H, s), 5,10 (2 H, s amplo.), 4,29 (2 H, q, *J*=7,03 Hz), 1,56 (9 H, s), 1,26 (3 H, t, *J*=7,15 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,03 min; m/z (MH+): origem não ioniza. 420 (-tBu) foi observado. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo

de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

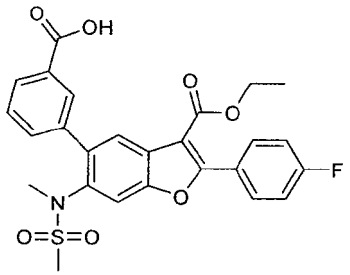


5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)benzofuran-3-carboxilato de etila

Etapa 1: Cloreto de metanossulfonila (16 µL, 0,208 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 6-amino-5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)benzofuran-3-carboxilato de etila (90 mg, 0,189 mmol) em piridina (2 mL) em rt. Ele foi deixado agitar por 6 h, então 8 µL de MsCl foram adicionados e a reação foi deixada agitar da noite para o dia. A reação foi concentrada e diluída com acetato de etila e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o intermediário sulfonamida NH. Tempo de retenção de LC-MS: 1,93 min; m/z (MH-): 552. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

Etapa 2: O resíduo bruto foi diluído com DMF (2mL) e tratado

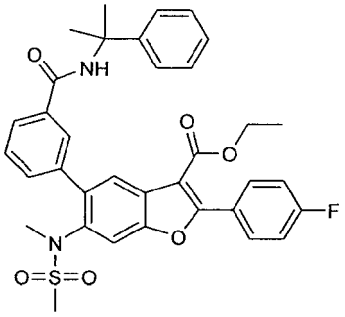
com DIEA (99 µL, 0,568 mmol) e Iodometano (18 µL, 0,284 mmol) seguido por Na_2CO_3 (20 mg). A reação foi deixada agitar por 3 dias. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (100 mg, 93%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,96 min; m/z (MH+): a origem não ioniza. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônioa 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



Ácido 3-(3-(etoxicarbonil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)benzofuran-5-il)benzoico

TFA (2 mL, 26,0 mmols) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-(*terc*-butoxicarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)benzofuran-3-carboxilato de etila (100 mg, 0,176 mmol) em DCE (9 mL) a 25 °C. Ele foi deixado agitar por várias horas, então concentrado para dar o composto do título (92 mg, quant). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,05 - 8,12 (3 H, m), 7,92 - 8,03 (3 H, m), 7,65 - 7,75 (1 H, m), 7,53 - 7,64 (1 H, m), 7,44 (2 H, t, *J*=8,91 Hz), 4,33 (2 H, q, *J*=7,03 Hz), 3,12 (3 H, s), 2,93 (3 H, s), 1,26 (3 H, t, *J*=7,15 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,17 min; m/z (MH-): 510. Dados de LC foram registrados em um cro-

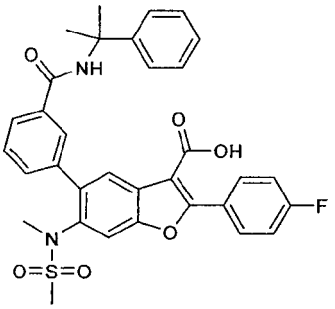
matógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxilato de etila

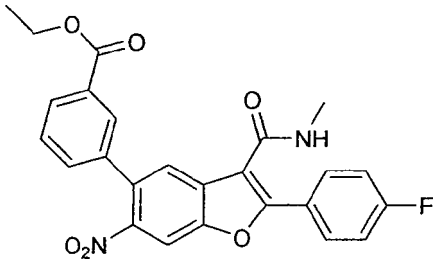
DIEA (51 µL, 0,293 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 3-(3-(etoxicarbonil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)benzofuran-5-il)benzoico (50 mg, 0,098 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (26 mg, 0,195 mmol), HATU (56 mg, 0,147 mmol) em DMF (1 mL) a 25 °C. Ela foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (50 mg, 81%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,82 min; m/z (MH+): 629. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e

um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



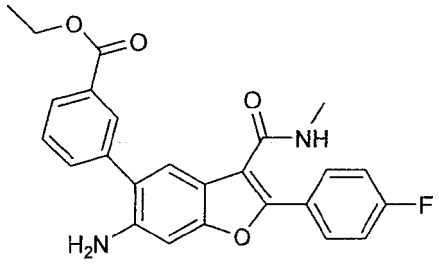
Ácido 2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxílico

NaOH (500 µL, 0,500 mmol, 1M aq.) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxilato de etila (50 mg, 0,080 mmol) em etanol (795 µL) a 60 °C. A pasta fluida foi deixada agitar da noite para o dia. DMF (2 mL) foi adicionada junto com porção adicional de NaOH e a mistura foi aquecida para 70 °C e deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (49 mg, quant). Tempo de retenção de LC-MS: 2,36 min; m/z (MH+): 601. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM . As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 3 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 4 min onde o solvente A era acetonitrila a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



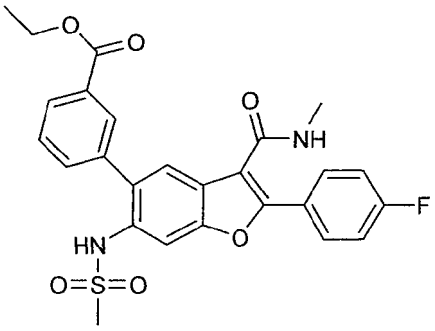
3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il)benzoato de etila

Carbonato de césio (1,69 g, 5,19 mmols) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (250 mg, 0,216 mmol), 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il trifluormetanossulfonato (2,00 g, 4,33 mmols), ácido 3-(etoxicarbonil)fenilborônico (1,01 g, 5,19 mmols). Dioxana (36 mL) e água (7 mL) foram adicionadas em rt e a mistura foi desgaseificada 3x. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O sólido brudo foi triturado com DCM para dar o composto do título (1,70 g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δδ ppm 8,55 - 8,61 (1 H, m), 8,54 (1 H, s), 8,00 - 8,09 (3 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,73 (1 H, s), 7,61 - 7,70 (2 H, m), 7,45 (2 H, t, *J*=8,91 Hz), 4,35 (2 H, q, *J*=7,19 Hz), 2,83 (3 H, d, *J*=4,52 Hz), 1,34 (3 H, t, *J*=7,03 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,62 min; m/z (MH+): 463. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



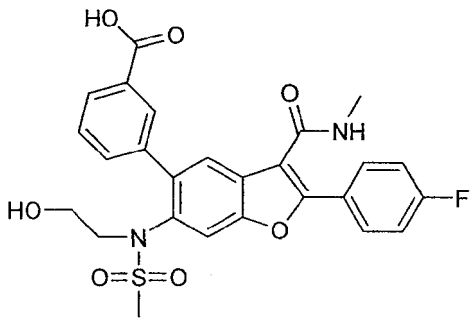
3-(6-amino-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de etila

Ferro (1,03 g, 18,4 mmols) foi adicionado a uma solução em agitação de 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il)benzoato de etila (1,70 g, 3,68 mmols) em EtOH (37 mL) e AcOH (37 mL) a 90 °C. A pasta fluida foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat seguido por NaOH a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (1,40 g 88%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 - 8,34 (1 H, m), 8,00 - 8,03 (1 H, m), 7,87 - 7,99 (3 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 7,63 (1 H, t, *J*=7,65 Hz), 7,26 - 7,37 (2 H, m), 7,20 (1 H, s), 6,98 (1 H, s), 5,07 (2 H, s), 4,35 (2 H, q, *J*=7,03 Hz), 2,78 (3 H, d, *J*=4,52 Hz), 1,34 (3 H, t, *J*=7,03 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,46 min; m/z (MH+): 433. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-5-il)benzoato de etila

Cloreto de metanossulfonila (303 µL, 3,88 mmols) foi adicionado a uma solução em agitação de 3-(6-amino-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de etila (1,40 g, 3,24 mmols) em piridina (32 mL) a 25 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia em rt. A reação foi concentrada e foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (1,01 g, 61%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,53 min; m/z (MH+): 511. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



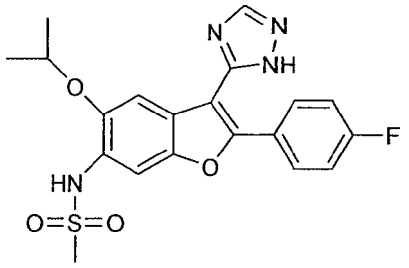
Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

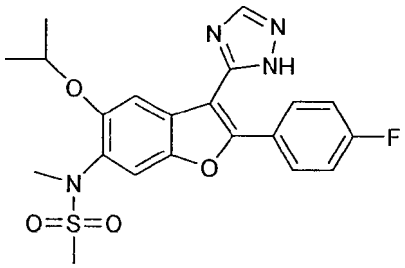
Etapa 1: (2-Bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (189 µL, 0,881 mmol) foi adicionado a uma suspensão em agitação de Na_2CO_3 (311 mg, 2,94 mmols) e 3-(6-(N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de etila em DMF (6 mL) a 100 °C. Ela foi deixada agitar por 5 h, e então deixada esfriar para rt e agitada da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. Tempo de retenção de LC-MS: 2,12 min; m/z (MH+): 669. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

Etapa 2: O resíduo foi diluído com EtOH (10 mL) e tratado com NaOH (2938 µL, 2,94 mmols) e deixado agitar a 60 °C por 4 horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 3: O resíduo bruto foi absorvido em THF e tratado com HCl a 1M (perfazendo 30% em THF). A reação foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar o composto do título (300 mg, 97%). Tempo de retenção de LC-MS: 1,09 min; m/z (MH+): 527. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm u-

sando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.





N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida, e

N-(2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)-N-metilmetanossulfonamida

N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (500 µL, 3,76 mmols) e 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (100 mg, 0,246 mmol) foram combinados e aquecidos para 85 °C. DMF (1 mL) foi adicionada. Ela foi deixada agitar por 1 h. A mistura foi concentrada e diluída com dioxana (200 µl), ácido acético (1 ml) e tratada com hidrazina (154 µL, 4,92 mmols) e aquecida a 85 °C por várias horas. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente adequadamente tamponado e concentrado para dar N-(2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida (25 mg, 0,058 mmol) e N-(2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)-N-metilmetanossulfonamida (11 mg, 0,025 mmol).

N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-

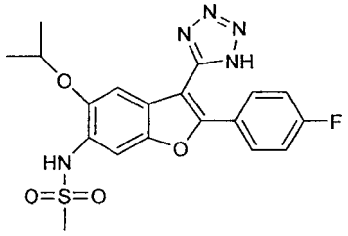
il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,30 - 1,42 (m, 6 H) 2,99 (s, 3 H) 4,57 - 4,73 (m, 1 H) 7,24 - 7,40 (m,2 H) 7,57 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 2 H) 8,68 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS:1,30 min; m/z (MH+): 431. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. HPLC adicional foi realizada usando um instrument Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC adicional: Solvente A = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/ TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/ H_2O a 5% /TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,71 min, pureza = 94%; Coluna: coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 9,74 min, pureza = 97%.

N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)-N-metilmetanossulfonamida

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,29 - 1,41 (m, 6 H) 3,04 (s, 3 H) 3,19 - 3,24 (m, 3 H) 4,61 - 4,80 (m,1 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,08 - 8,27 (m, 2 H) 8,78 (s, 1 H) 14,34 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,36 min; m/z (MH+) 345. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a

100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC adicional: Solvente A = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,30 min, pureza = >95%; Coluna: coluna Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,21 min, pureza = >95%.



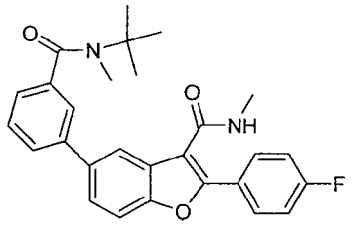
N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida

Azidotrimetilsilano (34,2 µL, 0,257 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de óxido de dibutilestanho (6,41 mg, 0,026 mmol) e N-(3-ciano-2-(4-fluorfenil)-5-isopropoxibenzofuran-6-il)metanossulfonamida (50 mg, 0,129 mmol) em dioxana (1,3 mL) em rt. Ele foi submetido à irradiação com micro-ondas por 15 min a 150 °C. Ele foi tratado com equivalentes adicionais de reagentes e novamente submetido por 30 min seguido por 60 min. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (12 mg, 22%). ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δppm 1,29 - 1,39 (m, 6 H) 3,01 (s, 3 H) 4,62 - 4,81 (m, 1 H) 7,28 - 7,45 (m,3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,84 - 7,98 (m, 2 H) 8,92 (s, 1 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,04 min; m/z (MH+): 432. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis

SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,56 min, pureza = 94%; Coluna: coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,55 min, pureza = 96%.

Procedimento geral: Acoplamento de *m*-Amida

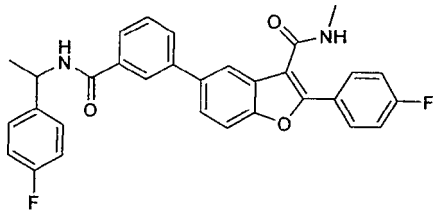
DIEA (36 µL, 0,205 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de HATU (59 mg, 0,154 mmol), a amina apropriada (0,164 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (40 mg, 0,103 mmol) em DMF (1 mL) em temperatura ambiente. Ela foi deixada agitar da noite para o dia. A reação foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o produto esperado. Este procedimento geral foi aplicado aos Exemplos KP4 a KP14.



5-(3-(*terc*-Butil(metil)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,54 - 1,57 (m, 9 H) 2,94 - 2,99 (m, 6 H) 7,25 (t, 2 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 7,53 (t, 1 H) 7,64 - 7,67 (m, 2

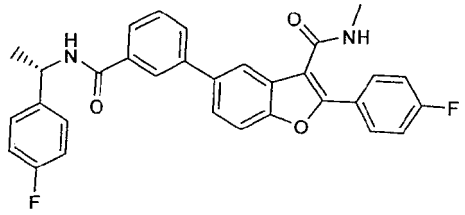
H) 7,67 - 7,68 (m, 1 H) 7,72 - 7,77 (m, 1 H) 7,88 - 7,90 (m, 1 H) 7,92 - 7,97 (m,2 H). Tempo de retenção de LC-MS: 1,71 min; m/z (MH+): 459. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(1-(4-fluorfenil)etilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,15 (1 H, m), 7,90 - 7,99 (3 H, m), 7,84 (2 H, t, *J*=9,61 Hz), 7,63 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,40 - 7,47 (2 H, m), 7,22 - 7,29 (2 H, m), 7,03 - 7,10 (2 H, m), 5,24 - 5,30 (1 H, m), 2,97 (3 H, s), 1,59 (3 H, d, *J*=7,02 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,67 min; m/z (MH-): 509. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters X-Bridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O A 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MI-

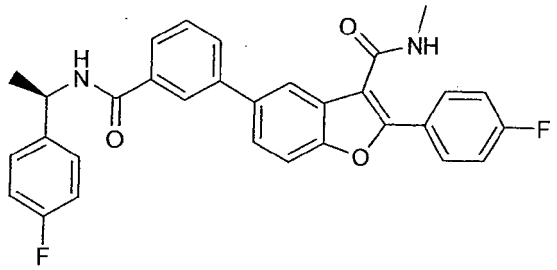
CROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC adicional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/ bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,64 min, pureza = 97%; Coluna: coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,63 min, pureza = 98%.



(S)-2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(1-(4-fluorfenil)etilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,13 (1 H, s), 7,91 - 7,99 (3 H, m), 7,84 (2 H, t, *J*=9,31 Hz), 7,64 - 7,72 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,41 - 7,48 (2 H, m), 7,26 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 7,02 - 7,10 (2 H, m), 5,28 (1 H, q, *J*=7,22 Hz), 2,97 (3 H, s), 1,59 (3 H, d, *J*=7,02 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,67 min; m/z (MH-): 509. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5% /H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15

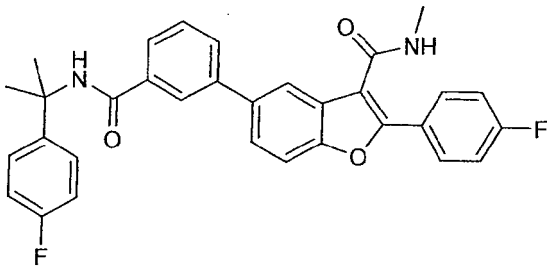
min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,55 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,34 min, pureza = 98%.



(R)-2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(1-(4-fluorfenil)etilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

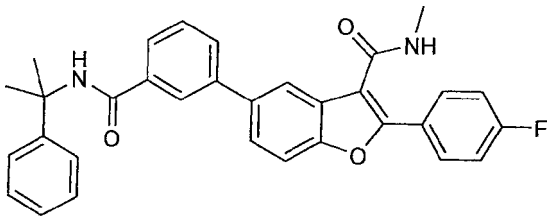
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,14 (1 H, s), 7,92 - 7,99 (3 H, m), 7,81 - 7,87 (2 H, m), 7,65 - 7,72 (2 H, m), 7,57 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,42 - 7,47 (2 H, m), 7,23 - 7,29 (2 H, m), 7,04 - 7,10 (2 H, m), 5,28 (1 H, q, *J*=7,02 Hz), 2,97 (3 H, s), 1,59 (3 H, d, *J*=7,02 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,66 min; m/z (MH-): 509. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,56 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t =

15,33 min, pureza = 97%.



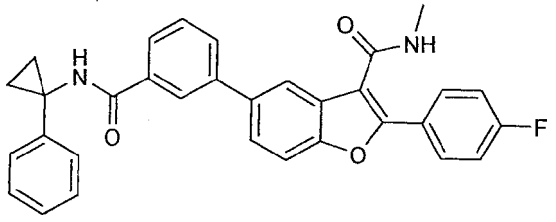
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(2-(4-fluorfenil)propan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 - 8,10 (1 H, m), 7,89 - 7,99 (3 H, m), 7,76 - 7,86 (2 H, m), 7,63 - 7,73 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,42 - 7,51 (2 H, m), 7,26 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 6,98 - 7,06 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 1,78 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,72 min; m/z (MH-): 523. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,73 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,53 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

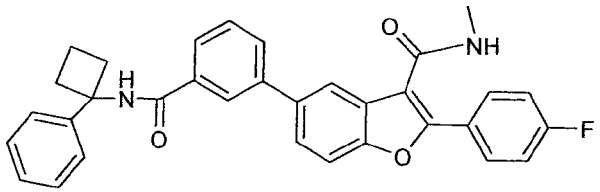
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 (1 H, s), 7,90 - 7,99 (3 H, m), 7,74 - 7,89 (1 H, m), 7,63 - 7,72 (2 H, m), 7,55 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,47 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,31 (2 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,22 - 7,28 (2 H, m), 7,19 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,97 (3 H, s), 1,79 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,71 min; m/z (MH-): 505. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,79 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,53 min, pureza = 98%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)

benzofuran-3-carboxamida

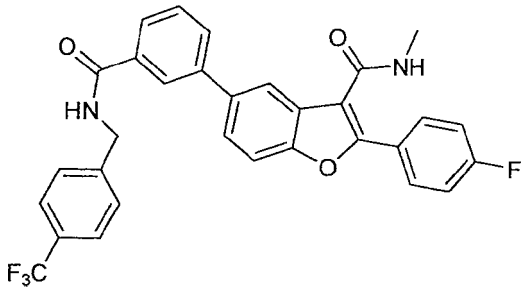
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,35 (1 H, s), 8,48 - 8,56 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 7,96 - 8,04 (2 H, m), 7,87 - 7,96 (3 H, m), 7,75 - 7,82 (2 H, m), 7,59 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,40 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 7,21 - 7,29 (4 H, m), 7,16 (1 H, t, *J*=7,17 Hz), 2,86 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,25 - 1,35 (4 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,63 min; m/z (MH-): 503. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C1 C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,91 min, pureza = 96%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,79 min, pureza = 95%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclobutilcarbamoil)fenil) benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,18 (1 H, s), 8,53 (1 H, q, *J*=4,48 Hz), 8,20 (1 H, s), 8,01 (2 H, dd, *J*=8,85, 5,49 Hz), 7,92 (1 H, d, *J*=1,22 Hz), 7,87 (2 H, dd, *J*=7,63, 1,53 Hz), 7,73 - 7,83 (2 H, m), 7,57 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,52 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,40 (2 H, t, *J*=9,00 Hz), 7,33 (2 H, t,

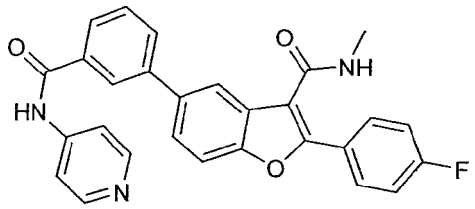
J=7,78 Hz), 7,20 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,87 (3 H, d), 2,61 - 2,71 (2 H, m), 2,54 - 2,58 (2 H, m), 2,01 - 2,11 (1 H, m), 1,82 - 1,92 (1 H, m). Tempo de retenção de LC-MS 2,42 min; m/z (MH+): 519. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM.V. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 3 min, um tempo de retenção de 1 min, e um tempo de análise de 4 min onde o Solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O 10% / MeOH 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,66 min, pureza = 97%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,13 min, pureza = 97%.



N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(1H-1,2,4-triazol-5-il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,03 (1 H, s), 7,92 - 8,01 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, *J*=9,16 Hz), 7,42 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 7,17 (1 H, d, *J*=8,85 Hz), 4,20 (2 H, q, *J*=7,12 Hz), 1,21 (3 H, t, *J*=7,17 Hz).). Tempo de retenção de LC-MS: 1,70 min; m/z (MH+): 547. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-

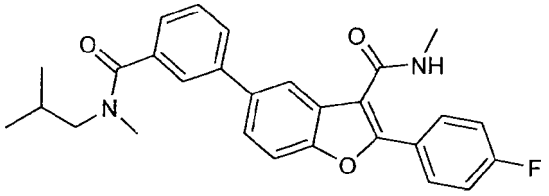
10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,86 min, pureza = 99%; Método de HPLC convencional 2: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 17,53 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(piridin-4-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,15 (1 H, s), 8,64 (2 H, d, *J*=6,41 Hz), 8,48 - 8,55 (1 H, m), 8,30 (1 H, s), 8,05 - 8,08 (2 H, m), 7,97 - 8,03 (6 H, m), 7,76 - 7,85 (2 H, m), 7,71 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,41 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 2,83 - 2,92 (3 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,45 min; m/z (MH+): 466. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma

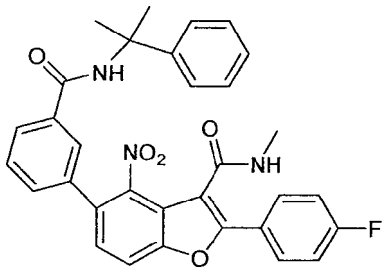
taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 15,11 min, pureza = 97%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,81 min, pureza = 96%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutil(metil)carbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,93 - 7,98 (2 H, m), 7,88 - 7,91 (1 H, m), 7,74 - 7,81 (1 H, m), 7,63 - 7,70 (3 H, m), 7,51 - 7,60 (1 H, m), 7,32 - 7,41 (1 H, m), 7,25 (2 H, t), 3,43 (1 H, d), 3,21 (1 H, d), 3,10 (2 H, s), 3,03 (2 H, s), 2,96 (3 H, s), 2,10 - 2,21 (1 H, m), 1,92 - 2,07 (1 H, m), 1,01 (3 H, d), 0,78 (3 H, d). Tempo de retenção de LC-MS: 1,65 min; m/z (MH+): 459. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era

H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização.

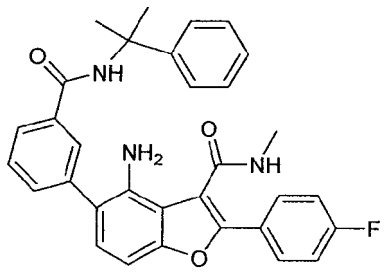


2-(4-Fluorfenil)-N-metil-4-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Etapa1: 2-(4-fluorfenil)-4-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxilato de etila (300 mg, 0,529 mmol) foi diluído com EtOH (10 mL) e tratado com NaOH (2,1 mL, 2,12 mmols, 1N aq.) e a mistura, que se transformou em uma pasta fluida, foi deixada agitar da noite para o dia a 60 °C. A reação foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 2: EDC (128 mg, 0,668 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de ácido 2-(4-fluorfenil)-4-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxílico bruto (300 mg, 0,557 mmol), metanamina (306 µL, 0,613 mmol), 1-hidróxi-7-azabenzotriazole (83 mg, 0,613 mmol), DIEA (204 µL, 1,170 mmol) em DCM (5,5 mL) em rt. Ela foi deixada agitar por 3 dias. A pasta fluida se transformou em solução durante este período de tempo. A mistura foi concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (220 mg, 95%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,90 - 7,99 (3 H, m), 7,85 - 7,90 (1 H, m), 7,82 - 7,84 (1 H, m), 7,49 - 7,56 (3 H, m), 7,45 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,27 - 7,34 (4 H, m), 7,19 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,87 (3 H, s), 1,76 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,62 min; m/z (MH+): 552. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de

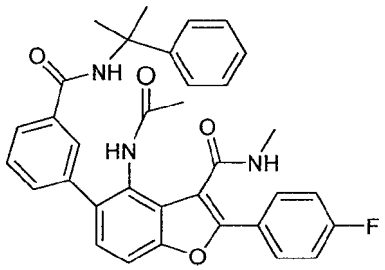
detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,60 min, pureza = 94%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,66 min, pureza = 96%.



4-Amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Ferro (25 mg, 0,453 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-4-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil) benzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,091 mmol) em etanol (1 mL) e AcOH (1 mL) em rt. Ele foi posto em um bloco de reação ajustado para 100°C. Ele foi deixado agitar for 1 h. A mistura foi deixada esfriar, foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M, seguido por NaOH a 1N e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e triturada com Et_2O para dar o composto do título (28 mg, 56%). ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,83 - 7,89 (1 H, m), 7,73 - 7,81 (3 H, m), 7,52 - 7,64 (2 H, m), 7,42 - 7,49 (2 H, m), 7,10 - 7,35 (6 H, m), 6,98 (1 H, d, *J*=8,42 Hz), 2,87 (3 H, s), 1,76 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 2,33 min; m/z (MH+): 522. Dados de LC

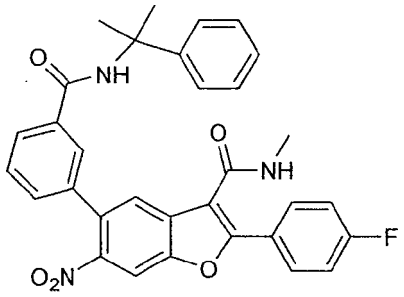
foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM.V. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,17 min, pureza = 97%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,84 min, pureza = 98%.



4-Acetamido-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

4-Amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (20 mg, 0,038 mmol) foi diluída em piridina (1 mL) e tratada com cloreto de acetila em excesso (10 µL). A reação foi deixada agitar por 2 horas. A mistura foi concentrada e diluída com MeOH (1mL). O produto começou a quebrar, ele foi sonicado e filtrado e lavado com MeOH para dar o composto do título (8 mg, 34%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,41 (1 H, s), 8,43 (1 H, s), 8,31 - 8,38 (1 H, m), 7,88 - 7,92 (1 H, m), 7,82 - 7,87 (2 H, m), 7,80 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,71 (1 H, d, *J*=8,55 Hz), 7,54 - 7,60 (1 H, m), 7,43 - 7,49 (2 H, m), 7,36 - 7,43 (5 H, m),

7,28 (2 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,17 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,76 (3 H, d), 1,79 (3 H, s), 1,69 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS 1,42 min; m/z 564 (MH+). Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,00 min, pureza = 96%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,26 min, pureza = 95%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Etapa 1: Carbonato de césio (143 mg, 0,440 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (17 mg, 0,015 mmol), 2-(4-fluorfenil)-6-nitro-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzofuran-3-carboxilato de etila (140 mg, 0,293 mmol), ácido 3-boronobenzoico (73 mg, 0,440 mmol). Dioxana (2,5 mL) e água (500 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e aquecida para 90 °C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica

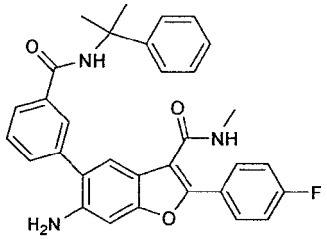
foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 2: O resíduo foi diluído com DMF e tratado com HATU (167 mg, 0,440 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (60 mg, 0,440 mmol) e DIEA (154 µL, 0,880 mmol) e deixada agitar em rt da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar 2-(4-fluorfenil)-6-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil) benzofuran-3-carboxilato de etila. (Tempo de retenção de LC-MS: 1,97 min; m/z (MH+): 567. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização).

Etapa 3: Este material foi tratado com NaOH (1 mL, 1.000 mmols) em etanol (2,93 mL) a 60 °C for 2 h então deixado agitar da noite para o dia enquanto esfriando para rt. A reação foi aquecida para 60 °C por 3 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 4: EDC (58 mg, 0,301 mmol), metanamina (1 mL, 2.000 mmols), 1-hidróxi-7-azabenzotriazol (38 mg, 0,276 mmol), DIEA (92 µL, 0,526 mmol) foram adicionados ao resíduo em DCE (2,5 mL) em rt. Eles foram deixados agitar por 3 dias. A pasta fluida tinha se transformado em solução durante este período de tempo. A reação bruta foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (112 mg, 81%). ^1H RMN (500 MHz,

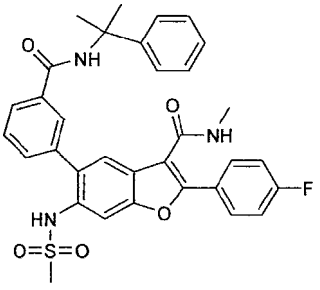
CD_3OD) δ ppm 8,32 (1 H, s), 7,97 - 8,06 (2 H, m), 7,82 - 7,90 (2 H, m), 7,75 (1 H, s), 7,47 - 7,56 (2 H, m), 7,45 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,31 (4 H, t, *J*=8,09 Hz), 7,18 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,94 (3 H, s), 1,77 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 3,10 min; m/z (MH+): 552. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM.V. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 3 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 4 min onde o Solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,12 min, pureza = 96%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,98 min, pureza = 97%.



6-Amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Ferro (68 mg, 1,22 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-nitro-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (112 mg, 0,203 mmol) em etanol (2,3 mL) e AcOH (2,3 mL) em rt. Ele foi posto em um bloco de reação ajustado para 100 °C e deixado agitar for 1 h. A mistura foi deixada esfriar e foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M, seguido por NaOH a 1N e NaCl

sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e triturada com Et_2O para dar o composto do título (52 mg, 47%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 6,58 - 6,65 (3 H, m), 6,52 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 6,37 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 6,30 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 6,18 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 6,08 (1 H, s), 6,03 (2 H, t, *J*=7,78 Hz), 5,88 - 5,97 (3 H, m), 5,73 (1 H, s), 1,65 (3 H, s), 0,50 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS 1,54 min; m/z (MH-): 520. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,11 min, pureza = 95%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,11 min, pureza = 94%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

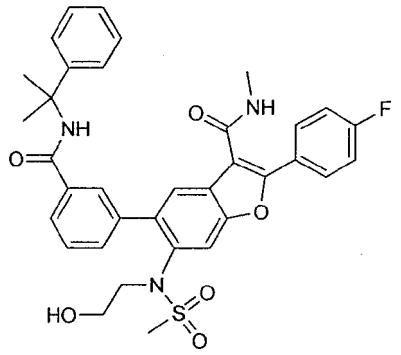
Etapa 1: DIEA (134 µL, 0,765 mmol) foi adicionada a $Pd(Ph_3P)_4$ (30 mg, 0,025 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-(N-(metilsulfonil) metilsulfonamido)benzofuran-5-ila (150

mg, 0,255 mmol), ácido 3-(etoxicarbonil)fenilborônico (74 mg, 0,382 mmol). Dioxana (5 mL) e água (1 mL) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e aquecida para 90 °C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar e deixada agitar por 3 dias em rt.

Etapa 2: A mistura foi concentrada e diluída com EtOH (5 mL) e tratada com NaOH a 1N em excesso (~1 mL) e deixada agitar em rt da noite para o dia para dar o meta-ácido. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 3: O resíduo bruto foi diluído com DMF (5 mL) e tratado com HATU (145 mg, 0,382 mmol), 2-fenilpropan-2-amina (52 mg, 0,382 mmol) e DIEA (134 µL, 0,765 mmol) e deixado agitar em rt da noite para o dia. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente adequadamente tamponado e concentrada. O composto do título isolado foi novamente purificado em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, Rf ~0,2 EtOAc A 50% /hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (7 mg, 4%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,94 - 8,01 (2 H, m), 7,92 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,77 (1 H, s), 7,63 - 7,68 (2 H, m), 7,59 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,46 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,24 - 7,32 (4 H, m), 7,18 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,94 (3 H, s), 2,88 (3 H, s), 1,77 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 2,25 min; m/z (MH+): 600. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters SunFire 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM . As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 3 min, um tempo de retenção de 1 min, e um tempo de análise de 4 min onde o Solvente A era acetonitrila a 5% / H_2O a 95% / TFA a 0,1% e Solvente B era H_2O a 5% / acetonitrila a 95% / TFA a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solven-

te A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,87 min, pureza = 96%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,97 min, pureza = 98%.



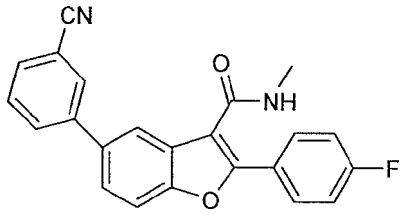
2-(4-Fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Etapa 1: Cloreto de metanossulfonila (10 µL, 0,128 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 6-amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,096 mmol) em piridina (1 mL) em rt. Ele foi deixado agitar por 2 horas e então concentrado e diluído com EtOAc e lavado com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 2: O resíduo bruto foi dissolvido em DMF (1 mL) e tratado com (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (102 µL, 0,479 mmol) e Na_2CO_3 (31 mg, 0,288 mmol) em rt. Ele foi aquecido a 100 °C por 4 horas e então diluído com EtOAc e lavado com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada.

Etapa 3: O resíduo bruto foi absorvido em THF (2 mL) e tratado com 2 mL de HCl a 1N e e deixado agitar por 1 h. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e triturada com Et_2O para dar o composto do título (25 mg, 39%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,14 - 8,21 (1 H, m), 7,95 - 8,04 (2 H, m), 7,83 - 7,87 (1 H, m), 7,76 - 7,81 (1 H, m), 7,66 - 7,74 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,41 - 7,49 (2 H, m), 7,24 - 7,33 (4 H, m),

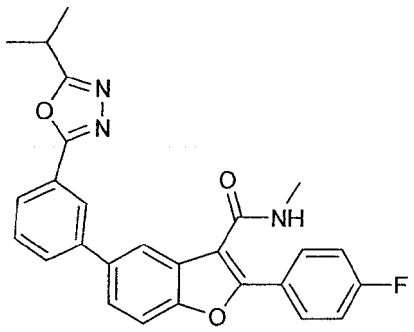
7,17 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 2,94 (3 H, s), 1,76 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS 1,42 min; m/z (MH+): 644. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,26 min, pureza = 96%; Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 13,61 min, pureza = 94%.



5-(3-Cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Carbonato de césio (187 mg, 0,575 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (22 mg, 0,019 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (160 mg, 0,383 mmol), ácido 3-cianofenilborônico (85 mg, 0,575 mmol). Dioxana (3 mL) e água (600 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e aquecida para 90

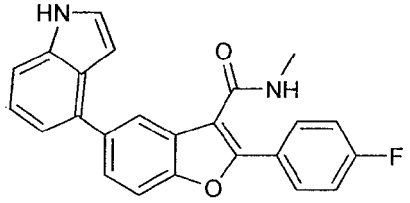
°C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com HCl a 1M e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada. O resíduo bruto foi absorvido em DCM. Um precipitado branco se formou, o qual foi filtrado para dar o composto do título. O filtrado foi purificado em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, Rf ~.4: EtOAc a 50%/Hex, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título que foi combinado com o precipitado anteriormente coletado (85 mg, 60%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 - 8,53 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 8,09 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,99 - 8,05 (2 H, m), 7,96 (1 H, d, *J*=1,53 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,74 - 7,82 (2 H, m), 7,70 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,40 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 2,87 (3 H, d, *J*=4,58 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,17 min; m/z (MH+): 371. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = H_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,59 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,29 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(5-isopropil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloreto de isobutirila (90 mg, 0,847 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,085 mmol) em piridina (1 mL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A reação foi concentrada e diluída com EtOH (3 mL), tratada com NaOH a 1N em excesso (500 µL) e agitada a 60 °C por 2 horas para hidrolisar a amida acilada. A mistura foi filtrada e o filtrado foi diluído com EtOAc e lavado com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (8 mg, 20%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,31 - 8,35 (1 H, m), 8,03 (1 H, d, *J*=7,94 Hz), 7,95 - 8,00 (3 H, m), 7,93 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,67 - 7,74 (3 H, m), 7,25 - 7,30 (2 H, m), 3,37 - 3,40 (1 H, m), 2,99 (3 H, s), 1,49 (6 H, d, *J*=7,02 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,28 min; m/z (MH+): 456. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Mé-

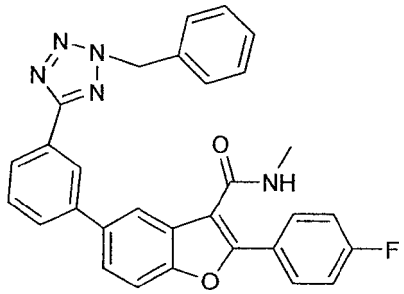
todo de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,30 min, pureza = 94%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,50 min, pureza = 93%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(1H-indol-4-il)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Carbonato de césio (176 mg, 0,539 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (20,77 mg, 0,018 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-5-ila (150 mg, 0,359 mmol), ácido 1H-indol-4-ilborônico (87 mg, 0,539 mmol). Dioxana (3 mL) e água (600 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi desgaseificada 3x e então aquecida para 90 °C da noite para o dia. Ela foi deixada esfriar. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (66 mg, 46%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,28 (1 H, s amplo.), 8,48 - 8,57 (1 H, m), 7,98 - 8,07 (2 H, m), 7,86 (1 H, s amplo.), 7,79 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 7,69 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,37 - 7,47 (4 H, m), 7,21 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,14 (1 H, d, *J*=7,02 Hz), 6,60 (1 H, s amplo.), 2,84 (3 H, d, *J*=4,27 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,53 min; m/z (MH+): 385. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tem-

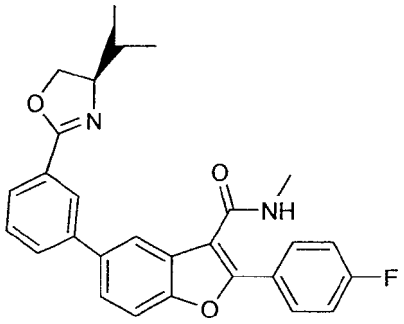
po de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,46 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,27 min, pureza = 97%.



5-(3-(2-Benzil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Brometo de benzila (29 µL, 0,242 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,121 mmol) e Na_2CO_3 (26 mg, 0,242 mmol) em DMF (1,2 mL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (12 mg, 19%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,48 - 8,56 (1 H, m), 8,30 - 8,35 (1 H, m), 8,06 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,98 - 8,03 (2 H, m), 7,90 - 7,93 (2 H, m), 7,78 - 7,83 (1 H, m), 7,72 - 7,77 (1 H, m), 7,69 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,36 - 7,46 (7 H, m), 6,04 (2 H, s), 2,86 (3 H, d, *J*=4,58 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,78 min; m/z (MH+): 504. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um com-

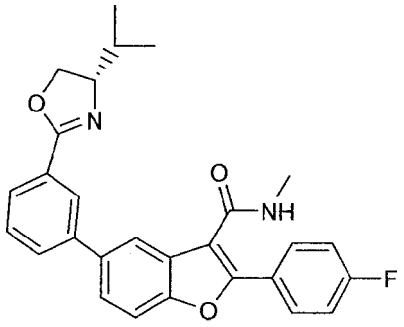
primento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,69 min, pureza = 97%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,95 min, pureza = 98%.



(R)-2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(4-isopropil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloreto de zinco (8 mg, 0,054 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (40 mg, 0,108 mmol) e (R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (111 mg, 1,08 mmol) em PhCl (3 mL) em rt. Ele foi submetido a duas interações à irradiação com micro-ondas por 1 h a 200 °C. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (13 mg, 25%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,24 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 7,89 - 7,93 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,63 - 7,69 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,26 (2 H,

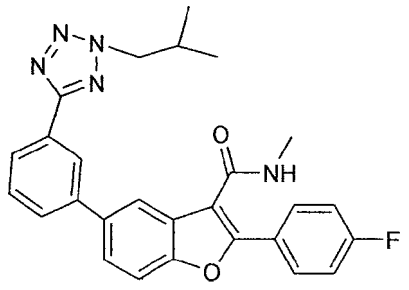
t, *J*=8,55 Hz), 4,52 (1 H, t, *J*=9,31 Hz), 4,30 (1 H, t, *J*=8,09 Hz), 4,14 - 4,22 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 1,87 - 1,97 (1 H, m), 1,04 (3 H, d, *J*=7,02 Hz), 0,97 (3 H, d, *J*=6,71 Hz). Tempo de retenção de LC-MS 1,64 min; m/z (MH+): 457. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,13 min, pureza = 95%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,58 min, pureza = 94%.



(S)-2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(4-isopropil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloreto de zinco (8 mg, 0,054 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (40 mg, 0,108 mmol) e (S)-2-amino-3-metilbutan-1-ol (111 mg, 1,080 mmol) em PhCl (3 mL) em rt. Ele foi submetido a duas interações de 1 h à irradiação por micro-ondas a 200 °C. A reação foi concentrada e purifi-

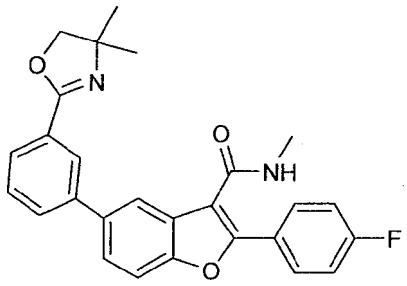
cada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (9 mg, 17%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,24 (1 H, s), 7,93 - 7,99 (2 H, m), 7,89 - 7,93 (2 H, m), 7,86 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,63 - 7,69 (2 H, m), 7,56 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,26 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 4,52 (1 H, t, *J*=9,31 Hz), 4,30 (1 H, t, *J*=8,09 Hz), 4,15 - 4,22 (1 H, m), 2,98 (3 H, s), 1,86 - 1,96 (1 H, m), 1,04 (3 H, d, *J*=6,71 Hz), 0,97 (3 H, d, *J*=6,71 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,63 min; m/z (MH+): 457. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,06 min, pureza = 95%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,53 min, pureza = 95%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(2-isobutil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

1-Bromo-2-metilpropano (23 mg, 0,169 mmol) foi adicionado a

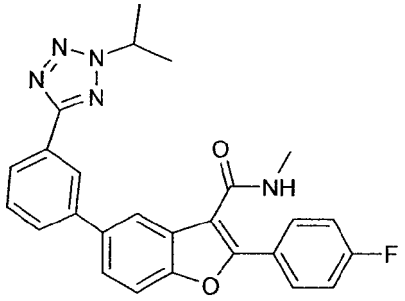
uma solução em agitação de 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (35 mg, 0,085 mmol) e Na_2CO_3 (18 mg, 0,169 mmol) em DMF (1 mL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (15 mg, 38%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,56 (1 H, m), 8,34 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,99 - 8,04 (2 H, m), 7,87 - 7,94 (2 H, m), 7,79 - 7,84 (1 H, m), 7,73 - 7,78 (1 H, m), 7,70 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,41 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 4,62 (2 H, d, *J*=7,32 Hz), 2,87 (3 H, d, *J*=4,27 Hz), 2,31 - 2,39 (1 H, m), 0,95 (6 H, d, *J*=6,71 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,09 min; m/z (MH+): 470. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 16,08 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,89 min, pureza = 99%.



5-(3-(4,4-Dimetil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloreto de zinco (1 mg) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (40 mg, 0,108 mmol) e 2-amino-2-metilpropan-1-ol (10 mg, 0,108 mmol) em PhCl (3 mL) a 130 °C. Ele foi deixado agitar por 7 dias. ~20% de conversão foram observados. Quantidades adicionais de ZnCl (8 mg) e 2-amino-2-metilpropan-1-ol (50 mg) foram adicionadas e a reação foi aquecida no micro-ondas por 1 hora a 200° C. A reação tinha progredido ~50%. A mistura foi concentrada e purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, Rf ~0,2 em EtOAc 50% /hexanos; coleta de fração a λ = 254 nm) seguido por HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (7 mg, 14%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,24 (1 H, s), 7,97 (2 H, dd, *J*=8,09, 5,65 Hz), 7,93 (1 H, s), 7,88 (2 H, dd, *J*=11,44, 8,39 Hz), 7,68 (2 H, s), 7,57 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,27 (2 H, t, *J*=8,55 Hz), 4,25 (2 H, s), 2,99 (3 H, s), 1,42 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS 1,60 min; m/z (MH+): 443. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma Ml-

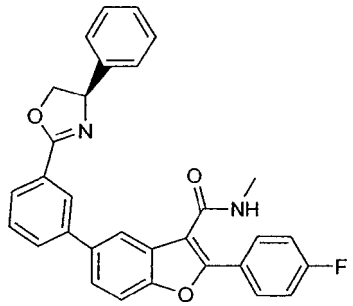
CROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,24 min, pureza = 95%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 10,02 min, pureza = 95%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(2-isopropil-2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

2-Iodopropano (29 mg, 0,169 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-(1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (35 mg, 0,085 mmol) e Na_2CO_3 (18 mg, 0,169 mmol) em DMF (1 mL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (12 mg, 30%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,57 (1 H, m), 8,34 (1 H, s), 8,08 (1 H, d, *J*=7,32 Hz), 7,99 - 8,05 (2 H, m), 7,87 - 7,94 (2 H, m), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 7,72 - 7,78 (1 H, m), 7,70 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,41 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 5,17 - 5,27 (1 H, m), 2,87 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,66 (6 H, d, *J*=6,71 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,02 min; m/z (MH+): 456. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de

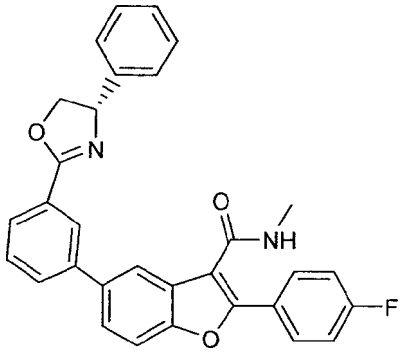
retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,35 min, pureza = 96%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,39 min, pureza = 97%.



(R)-2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(4-fenil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Cloreto de zinco (8 mg, 0,054 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (40 mg, 0,108 mmol) e (R)-2-amino-2-feniletanol (148 mg, 1,080 mmol) em PhCl (3 mL) em rt. Ele foi submetido a duas interações de irradiação de micro-ondas a 200 °C por 1 h. O material foi concentrado e purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrado para dar o composto do título (7 mg, 13%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (1 H, s), 7,94 - 8,00 (4 H, m), 7,91 (1 H, d, *J*=7,94 Hz), 7,64 - 7,73 (2 H, m), 7,61 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,32 - 7,42 (6 H, m), 7,26 (2 H, t, *J*=8,55 Hz), 5,45 (1 H, t, *J*=9,16 Hz), 4,94 (1 H, t, *J*=9,31 Hz), 4,36 (1 H, t, *J*=8,24 Hz), 2,97 (3 H, s). Tempo de retenção de LC-MS 1,75 min; m/z (MH+): 491. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm u-

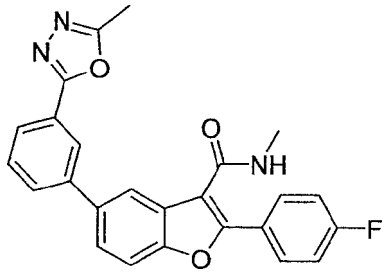
sando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 18,32 min, pureza = 97%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 18,11 min, pureza = 97%.



(S)-2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(4-fenil-4,5-di-hidro-oxazol-2-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Cloreto de zinco (9 mg, 0,067 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 5-(3-cianofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (50 mg, 0,135 mmol) e (S)-2-amino-2-feniletanol (93 mg, 0,675 mmol) em PhCl (3 mL) rt. Ele foi submetido a duas interações de irradiação de micro-ondas a 200 °C por 1 h. O material foi concentrado e purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrado para dar o composto do título (16 mg, 23%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,33 (1 H, s), 7,94 - 8,00 (4 H, m), 7,91 (1 H, d, *J*=7,94 Hz), 7,64 - 7,73 (2 H,

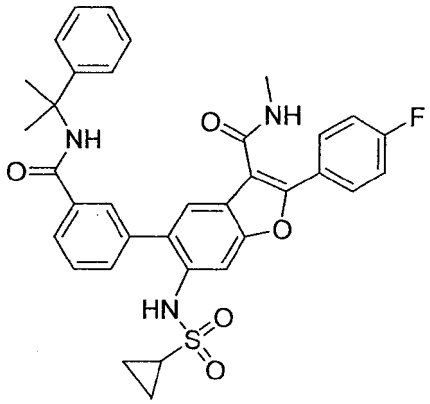
m), 7,61 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,32 - 7,42 (6 H, m), 7,26 (2 H, t, *J*=8,55 Hz), 5,45 (1 H, t, *J*=9,16 Hz), 4,94 (1 H, t, *J*=9,31 Hz), 4,36 (1 H, t, *J*=8,24 Hz), 2,97 (3 H, s).Tempo de retenção de LC-MS 1,76 min; m/z (MH+): 491. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = MeOH a 5%/H_2O a 95%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%/H_2O a 5%/bicarbonato de amônio a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C-18, 4,6 x 150 mm, 3 µm, R_t = 18,32 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 18,10 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

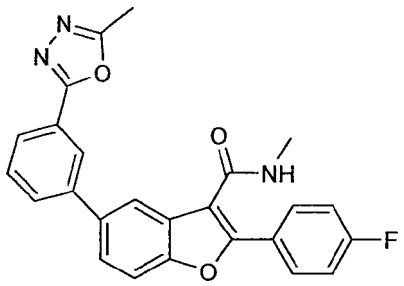
DIEA (50 µL, 0,288 mmol) foi adicionada a $Pd(Ph_3P)_4$ (6 mg, 4,79 µmols), trifluormetanossulfonato de (4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (40 mg, 0,096 mmol), ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborônico (29 mg, 0,144 mmol). Dioxana (1 mL) e água (200 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite

para o dia. A mistura foi esfriada e purificada através de HPLC de fase reversa em uma coluna C18 usando um gradient de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (16 mg, 37%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,56 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 7,98 - 8,05 (4 H, m), 7,93 (1 H, s), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 7,68 - 7,76 (2 H, m), 7,41 (2 H, t, J=8,70 Hz), 2,87 (3 H, d, J=4,58 Hz), 2,62 (3 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,41 min; m/z (MH-): 426. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Rt = 12,96 min, pureza = 95% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Rt = 11,53 min, pureza = 94%.



6-(Ciclopropanossulfonamido)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

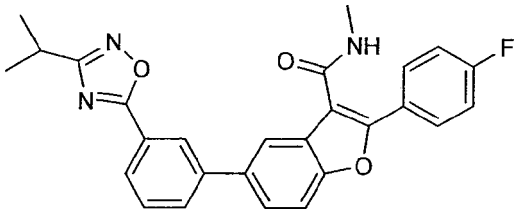
Cloreto de ciclopropanossulfonila (8 µL, 0,058 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de 6-amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (20 mg, 0,038 mmol) em Piridina (.5 mL) em rt. Ele foi deixado agitar por 2 horas. A mistura foi concentrada, purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (17 mg, 70%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,41 (1 H, s amplo.), 7,91 - 8,01 (3 H, m), 7,78 - 7,86 (2 H, m), 7,61 - 7,71 (2 H, m), 7,58 (1 H, t, J=7,63 Hz), 7,41 - 7,49 (2 H, m), 7,24 - 7,33 (4 H, m), 7,18 (1 H, t, J=6,87 Hz), 2,94 (3 H, s), 2,34 - 2,43 (1 H, m), 1,77 (6 H, s), 0,80 - 1,03 (4 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,53 min; m/z (MH+): 626. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Rt = 15,40 min, pureza = 99% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, Rt = 12,65 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

DIEA (50 µL, 0,288 mmol) foi adicionada a $Pd(Ph_3P)_4$ (6 mg, 4,79 µmols), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (40 mg, 0,096 mmol), ácido 3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenilborônico (29 mg, 0,144 mmol). Dioxana (799 µL) e água (160 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. A mistura foi esfriada e purificada através de HPLC prep. para dar o composto do título (16 mg, 37%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,56 (1 H, m), 8,24 (1 H, s), 7,98 - 8,05 (4 H, m), 7,93 (1 H, s), 7,79 - 7,83 (1 H, m), 7,68 - 7,76 (2 H, m), 7,41 (2 H, t, *J*=8,70 Hz), 2,87 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 2,62 (3 H, s). Tempo de retenção de LC-MS:1,41 min; m/z (MH-): 426. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,96 min, pureza = 95% ; Coluna: Coluna de

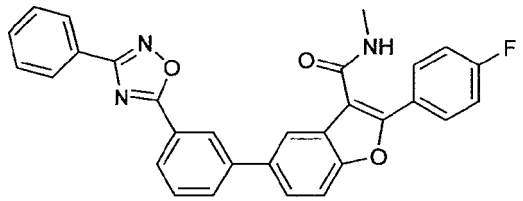
fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 11,53 min, pureza = 94%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(3-isopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Metóxido de sódio (33 mg, 0,620 mmol) foi adicionado a uma pasta fluida em agitação de 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato (50 mg, 0,124 mmol) e (Z)-N'-hidroxi-isobutirimidamida (38 mg, 0,372 mmol) em EtOH (2,5 mL) em rt. A mistura foi submetida à irradiação por micro-ondas por 5 min a 160 °C. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (11 mg, 20%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 - 8,54 (1 H, m), 8,35 (1 H, s), 8,11 (1 H, d, *J*=7,78 Hz), 7,97 - 8,08 (3 H, m), 7,92 - 7,97 (1 H, m), 7,73 - 7,84 (3 H, m), 7,40 (2 H, t, *J*=8,91 Hz), 3,12 - 3,23 (1 H, m), 2,87 (3 H, d, *J*=4,52 Hz), 1,36 (6 H, d, *J*=7,03 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,80 min; m/z (MH+): 456. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min,

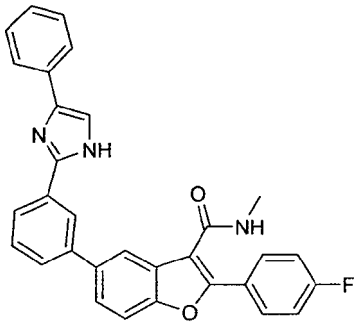
Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 16,33 min, pureza = 99% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 13,72 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(3-fenil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Metóxido de sódio (33 mg, 0,620 mmol) foi adicionado a uma pasta fluida em agitação de 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de metila (50 mg, 0,124 mmol) e (Z)-N'-hidroxibenzimidamida (51 mg, 0,372 mmol) em EtOH (2,5 mL) em rt. A mistura foi submetida à irradiação com micro-ondas por 5 min a 160 °C. A mistura foi concentrada e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (8,7 mg, 14%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,56 (1 H, m), 8,44 - 8,49 (1 H, m), 8,19 - 8,25 (1 H, m), 8,13 - 8,18 (2 H, m), 8,07 - 8,12 (1 H, m), 8,00 - 8,07 (2 H, m), 7,98 (1 H, s), 7,76 - 7,86 (3 H, m), 7,59 - 7,68 (3 H, m), 7,41 (2 H, t, *J*=8,91 Hz), 2,88 (3 H, d, *J*=4,77 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,94 min; m/z (MH+): 490. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a

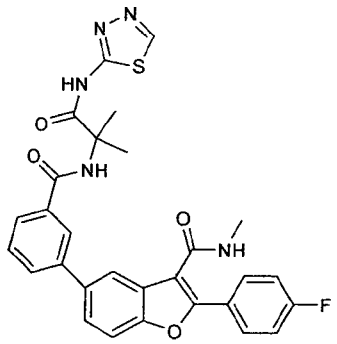
5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 17,39 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 14,58 min, pureza = 98%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Hidrato de 2-oxo-2-fenilacetaldeído (10 mg, 0,066 mmol) em MeOH (1 mL) foi adicionado a uma solução em agitação de 2-(4-fluorfenil)-5-(3-formilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (20 mg, 0,054 mmol) e acetate de amônio (25 mg, 0,324 mmol) em MeOH (1 mL) em rt. Ele foi deixado agitar da noite para o dia. A reação foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (6,5 mg, 24%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,82 (1 H, s amplo.), 8,51 - 8,58 (1 H, m), 8,35 (1 H, s amplo.), 7,98 - 8,07 (3 H, m), 7,93 - 7,97 (1 H, m), 7,76 - 7,90 (4 H, m), 7,72 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,60 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,36 - 7,45 (4 H, m), 7,19 - 7,29 (1 H, m), 2,88 (3 H, d, *J*=4,58 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,57 min; m/z (MH+): 488. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era

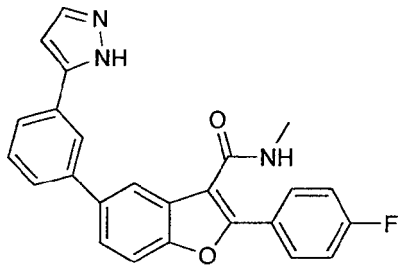
MeOH a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,54 min, pureza = 96% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,41 min, pureza = 97%.



5-(3-(1-(1,3,4-Tiadiazol-2-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

DIEA (44 µL, 0,253 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (40 mg, 0,084 mmol), 1,3,4-tiadiazol-2-amina (17,05 mg, 0,169 mmol) em DMF (843 µL) em rt. NaH (17 mg, 0,422 mmol) foi adicionado e a pasta fluida se transformou em uma solução transparante após 10 min. Ela foi deixada agitar da noite para o dia. A reação foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (22 mg, 45%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,44 (1 H, s amplo.), 9,14 (1 H, s amplo.), 8,78 (1 H, s amplo.), 8,47 - 8,57 (1 H, m), 8,30 (1 H, s), 7,97 - 8,04 (2 H, m), 7,88 - 7,95 (3 H, m), 7,75 - 7,84 (2 H, m), 7,61 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,41 (2 H, t), 2,86 (3 H, d, *J*=4,88 Hz), 1,57 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,57 min; m/z (MH+): 488. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u

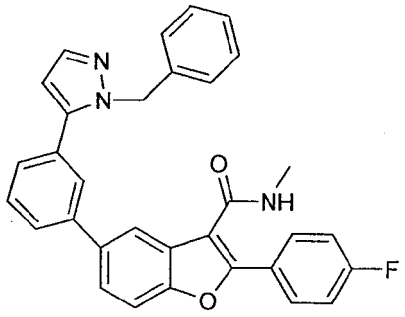
C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,23 min, pureza = 97% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,56 min, pureza = 96%.



5-(3-(1H-Pirazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Carbonato de césio (234 mg, 0,719 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (20,77 mg, 0,018 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (150 mg, 0,359 mmol), 5-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-pirazol (146 mg, 0,539 mmol). Dioxana (3 mL) e água (599 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e purificada através de trituração com Et_2O para dar o composto do título (140 mg, 92%).^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,40 (1 H, s amplo.), 12,91 (1 H, s amplo.), 8,45 - 8,55 (1 H, m), 8,13

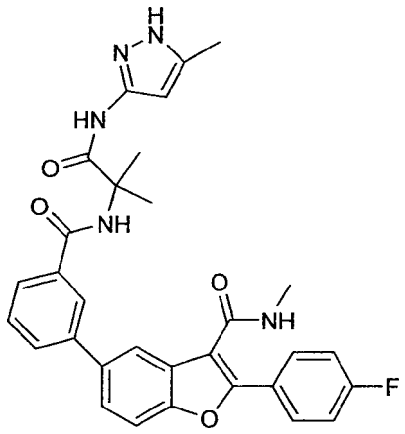
(1 H, s), 7,97 - 8,08 (2 H, m), 7,85 - 7,95 (1 H, m), 7,73 - 7,85 (4 H, m), 7,59 - 7,67 (1 H, m), 7,49 - 7,58 (1 H, m), 7,35 - 7,45 (2 H, m), 6,84 (1 H, s amplo.), 2,87 (3 H, d, *J*=4,52 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,41 min; m/z (MH+): 412. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,86 min, pureza = 97% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,97 min, pureza = 99%.



5-(3-(1-Benzil-1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

(Bromometil)benzeno (17 mg, 0,097 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de Na_2CO_3 (11 mg, 0,097 mmol) e 5-(3-(1H-pirazol-5-il)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (20 mg, 0,049 mmol) em DMF (486 µL) a 100 °C. Ele foi deixado agitar da noite para o dia,

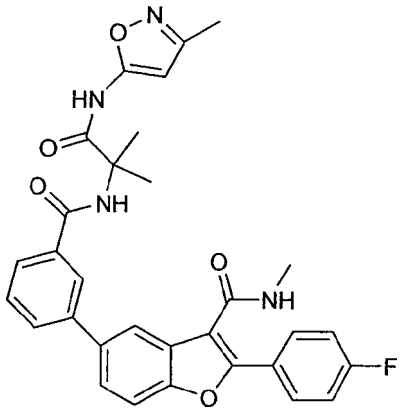
filtrado e purificado através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3N adequadamente tamponado e concentrado para dar o composto do título (8,6 mg, 35%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,49 - 8,57 (1 H, m), 8,06 - 8,11 (1 H, m), 7,98 - 8,04 (2 H, m), 7,92 (1 H, d, *J*=2,44 Hz), 7,86 - 7,89 (1 H, m), 7,75 - 7,83 (2 H, m), 7,69 - 7,75 (1 H, m), 7,63 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 7,51 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,34 - 7,43 (4 H, m), 7,27 - 7,32 (3 H, m), 6,89 (1 H, d, *J*=2,44 Hz), 5,41 (2 H, s), 2,86 (3 H, d, *J*=4,58 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 2,00 min; m/z (MH+): 502. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 15,47 min, pureza = 99% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 13,77 min, pureza = 100%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-metil-1-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

DIEA (28 µL, 0,158 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,053 mmol), 5-metil-1H-pirazol-3-amina (11 mg, 0,105 mmol) em DMF (527 µL) em rt. Ela foi deixada agitar for 30 min. NaH (11 mg, 0,263 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi tratada com uma gota de MeOH e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (6,4 mg, 21%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,90 (1 H, s amplo.), 9,84 (1 H, s amplo.), 8,51 - 8,56 (1 H, m), 8,41 (1 H, s amplo.), 8,23 - 8,28 (1 H, m), 7,98 - 8,03 (2 H, m), 7,86 - 7,93 (3 H, m), 7,76 - 7,83 (2 H, m), 7,59 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,37 - 7,43 (2 H, m), 6,28 (1 H, s amplo.), 2,87 (3 H, d, *J*=4,88 Hz), 2,17 (3 H, s), 1,54 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,56 min; m/z (MH+): 554. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10%/ H_2O 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a

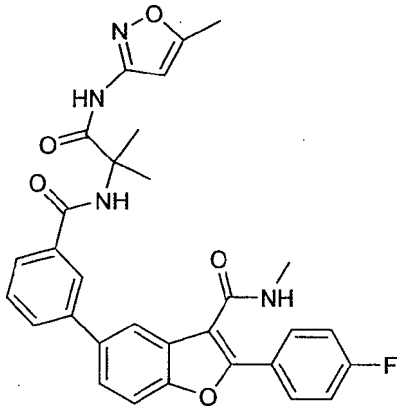
10% / MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,47 min, pureza = 97% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,58 min, pureza = 96%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-metil-1-(3-metilisoxazol-5-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

DIEA (28 µL, 0,158 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,053 mmol), 3-metilisoxazol-5-amina (11 mg, 0,105 mmol) em DMF (527 µL) em rt. Ela foi deixada agitar for 30 min. NaH (11 mg, 0,263 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi tratada com uma gota de MeOH e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (3,3 mg, 11%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,18 - 8,24 (1 H, m), 7,93 - 8,00 (3 H, m), 7,84 - 7,91 (2 H, m), 7,65 - 7,74 (2 H, m), 7,58 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,23 - 7,31 (2 H, m), 2,98 (3 H, s), 2,24 (3 H, s), 1,65 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,69 min; m/z (MH+): 555. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u

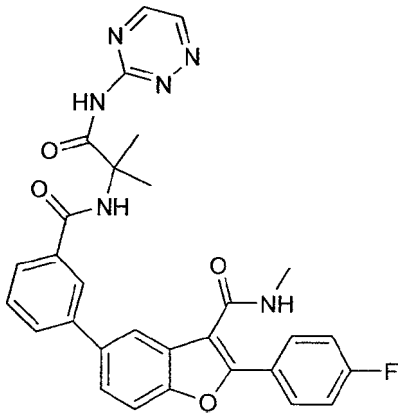
C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 12,09 min, pureza = 100%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,18 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-metil-1-(5-metilisoxazol-3-ilamino)-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

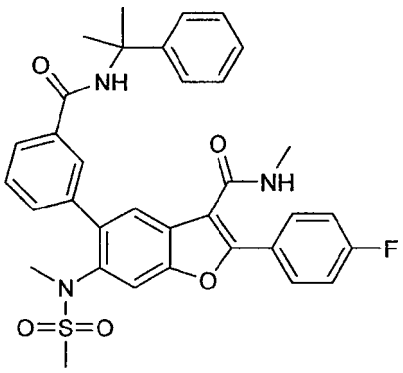
DIEA (28 µL, 0,158 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,053 mmol), 5-metilisoxazol-3-amina (11 mg, 0,105 mmol) em DMF (527 µL) em rt. Ela foi deixada agitar for 30 min. NaH (11 mg, 0,263 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi tratada com uma gota de MeOH e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18

usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (2,8 mg, 9%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,17 - 8,25 (1 H, m), 7,92 - 8,00 (3 H, m), 7,83 - 7,91 (2 H, m), 7,66 - 7,76 (2 H, m), 7,58 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,27 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 6,63 (1 H, s), 2,98 (3 H, s), 2,39 (3 H, s), 1,65 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,69 min; m/z (MH+): 555. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 12,20 min, pureza = 95% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,30 min, pureza = 90%.



5-(3-(1-(1,2,4-Triazin-3-ilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

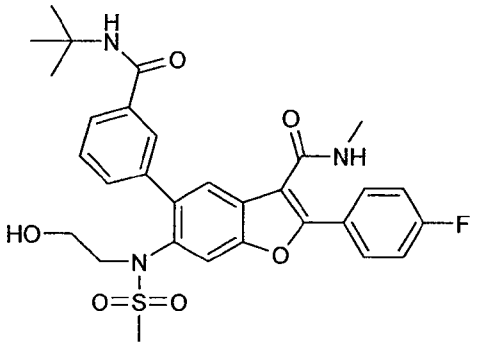
DIEA (28 µL, 0,158 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (25 mg, 0,053 mmol), 1,2,4-triazin-3-amina (11 mg, 0,105 mmol) em DMF (527 µL) em rt. Ela foi deixada agitar por 30 min. NaH (11 mg, 0,263 mmol) foi adicionado e a reação foi deixada agitar da noite para o dia. A mistura foi tratada com uma gota de MeOH e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (7,4 mg, 25%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,58 - 8,63 (1 H, m), 8,22 - 8,26 (1 H, m), 7,93 - 8,00 (3 H, m), 7,85 - 7,93 (2 H, m), 7,66 - 7,75 (2 H, m), 7,59 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,27 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 2,98 (3 H, s), 1,72 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,56 min; m/z (MH+): 553. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / 90% a H_2O / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,65 min, pureza = 97% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,58 min, pureza = 97%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Cloreto de oxalila (22 µL, 0,250 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de ácido 2-(4-fluorfenil)-6-(N-metilmetilsulfonamido)-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxílico (50 mg, 0,083 mmol) em DCE (832 µL) em rt. DMF (3 µL, 0,042 mmol) foi adicionada. A mistura foi deixada agitar por 30 min, concentrada e diluída com THF. DIEA (59 µL, 0,333 mmol) e metanamina (208 µL, 0,416 mmol, 2M em TF) foram adicionadas. Elas foram deixadas agitar da noite para o dia. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (11 mg, 20%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,46 - 8,56 (1 H, m), 8,36 (1 H, s), 7,97 - 8,05 (3 H, m), 7,94 (1 H, s), 7,86 (1 H, d, *J*=7,78 Hz), 7,59 - 7,67 (2 H, m), 7,53 (1 H, t, *J*=7,65 Hz), 7,35 - 7,42 (4 H, m), 7,29 (2 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,17 (1 H, t, *J*=7,28 Hz), 3,06 (3 H, s), 3,01 (3 H, s), 2,82 (3 H, d, *J*=4,52 Hz), 1,69 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,51 min; m/z (MH+): 614. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o

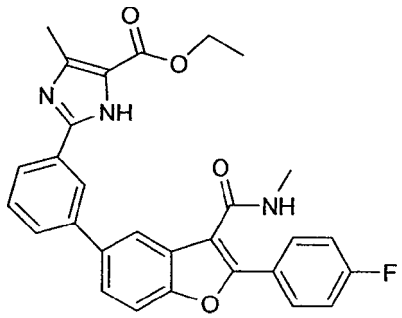
solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 12,89 min, pureza = 92% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 12,11 min, pureza = 91%.



5-(3-(*terc*-Butilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

terc-Butilamina (21 µL, 0,195 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de HATU (45 mg, 0,117 mmol), DIEA (41 µL, 0,234 mmol) e ácido 3-(6-(N-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi)etil)metilsulfonamido)-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (50 mg, 0,078 mmol) em DMF (780 µL) em rt. Ela foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (11 mg, 23%). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,04 (1 H, s amplo.), 7,94 - 8,02 (2 H, m), 7,77 - 7,86 (2 H, m), 7,66 - 7,73 (2 H, m), 7,49 - 7,59 (2 H, m), 7,24 - 7,34 (2 H, m), 3,56 - 3,66 (1 H, m), 3,35 - 3,43 (2 H, m), 3,27 (3 H, s), 2,94 (3 H, s), 2,78 - 2,87 (1 H, m), 1,47 (9 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,57 min; m/z (MH+): 582. Dados de LC foram registrados em um cro-

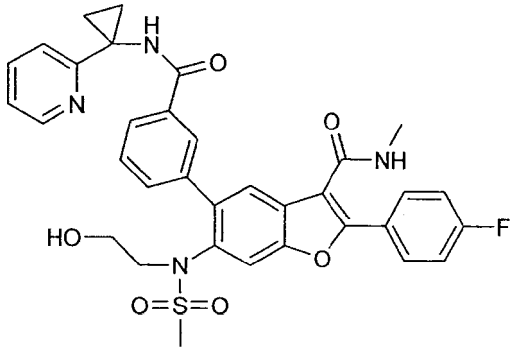
matógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,88 min, pureza = 97% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,27 min, pureza = 96 %.



2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)fenil)-4-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de etila

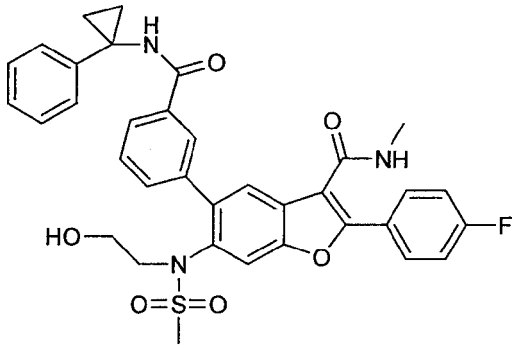
Carbonato de césio (234 mg, 0,719 mmol) foi adicionado a $Pd(Ph_3P)_4$ (27,7 mg, 0,024 mmol), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-5-ila (200 mg, 0,479 mmol), 4-metil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-1H-imidazol-5-carboxilato de etila (171 mg, 0,479 mmol). Dioxana (4 mL) e água (800 µL) foram adicionadas em rt. A reação foi aquecida para 90 °C da noite para o dia. A mistura foi diluída com acetato de etila e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e

foi purificada em sílica-gel (BIOTAGE®, Gradiente de EtOAc/hexanos, coleta de fração a λ = 254 nm) para dar o composto do título (6,8 mg, 3%). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,16 (0,34 H, s), 12,96 (0,66 H, s), 8,54 (1 H, q, *J*=4,48 Hz), 8,50 (0,32 H, s), 8,24 (0,68 H, s), 8,10 (0,31 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,97 - 8,04 (2 H, m), 7,89 - 7,97 (2 H, m), 7,79 - 7,84 (1,35 H, m), 7,70 - 7,79 (2 H, m), 7,54 - 7,63 (1 H, m), 7,37 - 7,44 (2 H, m), 4,33 (0,65 H, q, *J*=7,22 Hz), 4,25 (1,42 H, q, *J*=7,22 Hz), 2,87 (3 H, d, *J*=4,88 Hz), 2,55 (2 H, s), 2,45 (1 H, s), 1,34 (1 H, t, *J*=7,02 Hz), 1,31 (2 H, t, *J*=7,17 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,46 min; m/z (MH+): 498. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,90 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(3-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

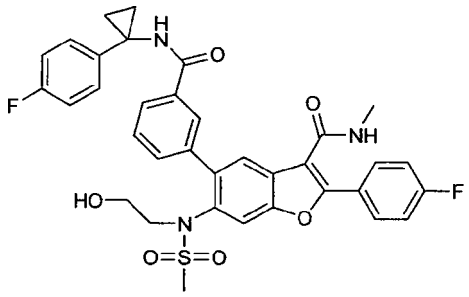
Dicloridrato de de 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (24 mg, 0,114 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de HATU (54 mg, 0,142 mmol), DIEA (50 µL, 0,285 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (50 mg, 0,095 mmol) em DMF (950 µL) em rt. Ele foi deixado agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (20 mg, 32%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,20 (1 H, s), 8,49 - 8,57 (1 H, m), 8,45 (1 H, d, *J*=3,97 Hz), 7,97 - 8,05 (3 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,94 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,80 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,64 - 7,69 (1 H, m), 7,63 (1 H, s), 7,56 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,37 - 7,47 (3 H, m), 7,15 (1 H, dd, *J*=6,41, 4,88 Hz), 4,91 (1 H, s amplo.), 3,51 - 3,60 (1 H, m), 3,22 (3 H, s), 2,89 - 2,98 (3 H, m), 2,81 (3 H, d), 1,50 - 1,60 (2 H, m), 1,23 - 1,33 (2 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,37 min; m/z (MH+): 643. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3 CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 7,17 min, pureza = 98% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 7,89 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Cloridrato de 1-fenilciclopropanamina (16 mg, 0,091 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de HATU (43 mg, 0,114 mmol), DIEA (40 µL, 0,228 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (40 mg, 0,076 mmol) em DMF (760 µL) em rt. Ele foi deixado agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (22 mg, 44%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,12 (1 H, s), 8,49 - 8,56 (1 H, m), 7,97 - 8,05 (3 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,90 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,78 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,54 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,37 - 7,46 (2 H, m), 7,28 (2 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,19 - 7,24 (2 H, m), 7,15 (1 H, t, *J*=7,32 Hz), 4,90 (1 H, t, *J*=5,19 Hz), 3,50 - 3,58 (1 H, m), 3,25 - 3,28 (1 H, m), 3,21 (3 H, s), 2,88 - 2,96 (2 H, m), 2,82 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,22 - 1,32 (4 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,57 min; m/z (MH+): 642. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a

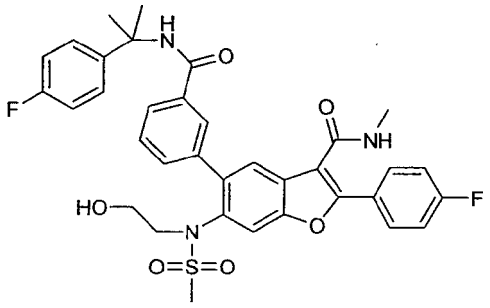
5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,28 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 10,86 min, pureza = 98%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(1-(4-fluorfenil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloridrato de 1-(4-fluorfenil)ciclopropanamina (22 mg, 0,114 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de HATU (54 mg, 0,142 mmol), DIEA (50 µL, 0,285 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (50 mg, 0,095 mmol) em DMF (950 µL) em rt. Ele foi deixado agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (30 mg, 47%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (1 H, s), 8,49 - 8,55 (1 H, m), 7,99 - 8,04 (2 H, m), 7,97 - 7,98 (1 H, m), 7,95 (1 H, s), 7,88 (1 H, d, *J*=8,24 Hz), 7,78 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,61 (1 H, s), 7,53 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,39 - 7,45 (2 H, m), 7,22 - 7,32 (2 H, m), 7,05 - 7,13 (2 H, m), 4,90 (1 H, t, *J*=5,04 Hz), 3,50 - 3,58 (1 H, m), 3,24 - 3,28 (1 H, m), 3,20 (3 H, s), 2,93 (2 H, s amplo.), 2,81 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,25 (4 H, d, *J*=9,77 Hz). Tempo de retenção de LC-MS: 1,60 min; m/z (MH+): 660. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado

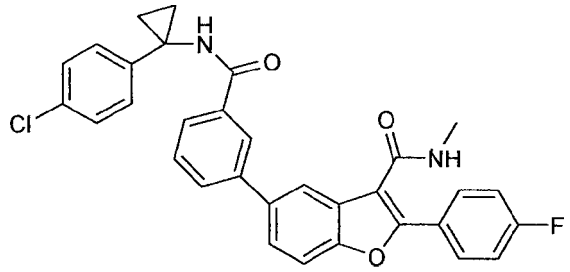
com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,49 min, pureza = 99% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,04 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(2-(4-fluorfenil)propan-2-ilcarbamoil)fenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

2-(4-Fluorfenil)propan-2-amina (18 mg, 0,114 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de HATU (54 mg, 0,142 mmol), DIEA (50 µL, 0,285 mmol) e 2-(4-fluorfenil)propan-2-amina (18 mg, 0,114 mmol) em DMF (950 µL) em rt. Ela foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (18 mg, 28%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 - 8,56 (1

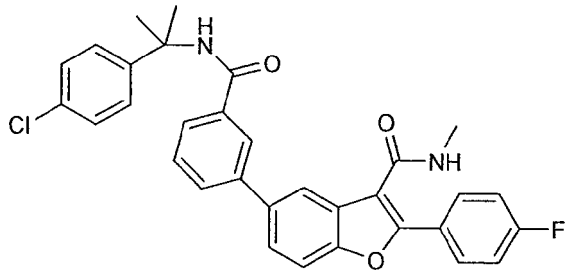
H, m), 8,31 (1 H, s), 7,98 - 8,05 (3 H, m), 7,96 (1 H, s), 7,83 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,73 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,62 (1 H, s), 7,53 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,38 - 7,47 (4 H, m), 7,09 (2 H, t, *J*=8,85 Hz), 4,90 (1 H, t, *J*=5,19 Hz), 3,50 - 3,58 (1 H, m), 3,26 - 3,29 (1 H, m), 3,23 (3 H, s), 2,87 - 2,93 (2 H, m), 2,82 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,67 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,66 min; m/z (MH+): 662. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 12,11 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 11,48 min, pureza = 100%.



5-(3-(1-(4-Clorofenil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

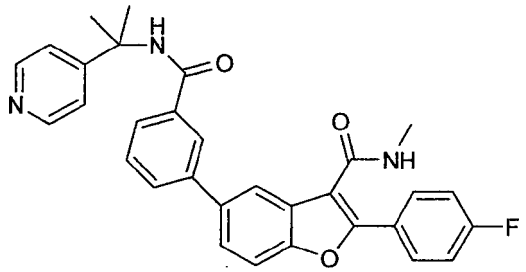
Cloridrato de 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina (25 mg, 0,123 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de HATU (59 mg, 0,154 mmol), DIEA (54 µL, 0,308 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-

(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (40 mg, 0,103 mmol) em DMF (1 mL) em rt. Ele foi deixado agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (8 mg, 14%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,37 (1 H, s), 8,46 - 8,55 (1 H, m), 8,22 (1 H, s), 7,95 - 8,05 (2 H, m), 7,86 - 7,95 (3 H, m), 7,74 - 7,83 (2 H, m), 7,59 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,38 - 7,44 (2 H, m), 7,30 - 7,36 (2 H, m), 7,20 - 7,28 (2 H, m), 2,86 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,26 - 1,36 (4 H, m). Tempo de retenção de LC-MS: 1,92 min; m/z (MH+): 539. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10% / MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 14,56 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 13,20 min, pureza = 97%.



5-(3-(2-(4-Clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

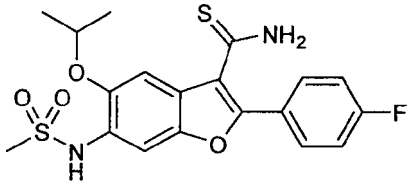
2-(4-Clorofenil)propan-2-amina (21 mg, 0,123 mmol) foi adicionada a uma solução em agitação de HATU (59 mg, 0,154 mmol), DIEA (54 µL, 0,308 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (40 mg, 0,103 mmol) em DMF (1 mL) em rt. Ela foi deixada agitar por 1 hora. A mistura foi diluída com EtOAc e lavada com $NaHCO_3$ sat e NaCl sat. A camada orgânica foi seca em Na_2SO_4, filtrada, concentrada e foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (32 mg, 57%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,64 (1 H, s), 8,47 - 8,55 (1 H, m), 8,14 (1 H, s), 7,99 - 8,04 (2 H, m), 7,92 (1 H, s), 7,74 - 7,89 (4 H, m), 7,57 (1 H, t, *J*=7,78 Hz), 7,37 - 7,45 (4 H, m), 7,34 (2 H, d, *J*=8,85 Hz), 2,87 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,69 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,95 min; m/z (MH+): 541. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo líquido Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10u C18 3,0x50 mm usando um detector de UV-Vis SPD-10A em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1%. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 15,18 min, pureza = 99% ; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 13,66 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-(piridin-4-il)propan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Dicloridrato de 2-(piridin-4-il)propan-2-amina (26 mg, 0,123 mmol) foi adicionado a uma solução em agitação de HATU (59 mg, 0,154 mmol), DIEA (54 µL, 0,308 mmol) e ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (40 mg, 0,103 mmol) em DMF (1 mL) em rt. Ele foi deixado agitar por 1 hora. A reação foi purificada através de HPLC de fase reversa preparativa em uma coluna C18 usando um gradiente de H_2O/CH_3CN adequadamente tamponado e concentrada para dar o composto do título (15 mg, 27%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,73 (1 H, s), 8,50 - 8,55 (1 H, m), 8,48 (2 H, dd, *J*=4,58, 1,53 Hz), 8,16 (1 H, s), 7,97 - 8,04 (2 H, m), 7,91 - 7,94 (1 H, m), 7,88 (1 H, d, *J*=7,63 Hz), 7,85 (1 H, d, *J*=7,93 Hz), 7,75 - 7,82 (2 H, m), 7,58 (1 H, t, *J*=7,63 Hz), 7,36 - 7,43 (4 H, m), 2,86 (3 H, d, *J*=4,58 Hz), 1,68 (6 H, s). Tempo de retenção de LC-MS: 1,59 min; m/z (MH+): 508. Dados de LC foram registrados em um cromatógrafo Shimadzu LC-10AS equipado com uma coluna Waters XBridge 5u C18 4,6x50mm usando um detector de UV-Vis SPD-10AV em um comprimento de onda de detector de 220nM. As condições de eluição empregaram uma taxa de fluxo de 5 ml/min, um gradiente de solvente A a 100%/solvente B a 0% para solvente A a 0%/solvente B a 100%, um tempo de gradiente de 2 min, um tempo de retenção de 1 min e um tempo de análise de 3 min onde o solvente A era acetonitrila a 5%/H_2O a 95%/acetato de amônio a 10 mM e solvente B era H_2O a 5%/acetonitrila a 95%/acetato de amônio a 10 mM. Os dados de MS foram determinados usando uma MICROMASS® Platform para LC em modo de eletropulverização. Método de HPLC convencional: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gra-

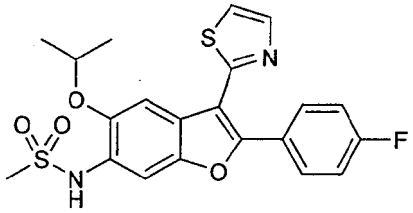
diente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 8,60 min, pureza = 95%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 4,6 x 150 mm, 3,5 mm, R_t = 9,26 min, pureza = 96%.



2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carbotioamida

A reação foi realizada em duas bateladas e combinada para trabalho. Na primeira batelada, o reagente de Lawesson (27 mg, 0,067 mmol) foi adicionado a uma solução de 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida (35 mg, 0,086 mmol) em THF (1,2 mL). A reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 h, ponto quando mais reagente de Lawesson (8 mg, 0,020 mmol) foi adicionado. Na segunda batelada, reagent de Lawesson (129 mg, 0,32 mml) foi adicionado a uma solução de 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido) benzofuran-3-carboxamida (125 mg, 0,31 mmol) em THF (3 mL) e foi agitado em r.t. por 1,5 h. As duas bateladas foram então combinadas e divididas entre EtOAC (50 mL) e água (10 mL). A fase orgânica foi lavada com $NaHCO_3$ saturado e salmoura, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um oleo amarelo. O resíduo foi purificado através de cromatografia de sílica-gel (BIOTAGE® 25+S cartucho de sílica-gel, eluição de gradiente: EtOAc a 20% a 80% /hexanos coluna de 20 volumes, coleta de fração a λ = 320 nm) para dar 48 mg (29% de rendimento) do composto do título. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,76 - 7,87 (m, 2 H) 7,71 (d, *J* = 5,86 Hz, 2 H) 7,53 (s amplo., 1 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 6,97 (s, 1 H) 6,90 (s amplo., 1 H) 4,74 (dt, *J* = 12,08, 6,04 Hz, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 1,40 (d, *J* = 6,22 Hz, 6 H). LC/MS foi realizada usando instrument Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5% / H_2O a 95% / NH_4OAc a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95% / H_2O a 5% / NH_4OAc a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de

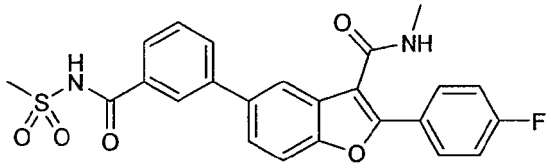
Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,39 min, (ES+) m/z (MH^+) = 423.



N-(2-(4-Fluorfenil)-5-isopropóxi-3-(tiazol-2-il)benzofuran-6-il)metanossulfonamida

Cloroacetaldeído (solução a 50% em água, 100 µL, 0,79 mmol) foi adicionado a uma suspensão agitada de 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carbotioamida intermediária (48 mg, 0,11 mmol) em etanol (1,5 mL) e a reação trazida para refluxo (temperatura do banho de óleo 100 °C). Após 4 horas, mais solução de cloroacetaldeído (200 µL, 1,6 mmol) foi adicionada e aquecimento foi continuado da noite para o dia. A reação foi esfriada para r.t., diluída com EtOAc (75 mL), lavada com água (10 mL) e $NaHCO_3$ sat (2 x 5 mL) e salmoura, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um óleo marrom. O resíduo foi purificado em sílica-gel (coluna BIOTAGE® 12+M, eluição de gradiente EtOAc a 10% a 40%/hexanos em uma coluna de 20 volumes, coleta de fração a λ = 320 nm) para dar um óleo incolor, 38 mg (75% de rendimento). ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,96 (d, *J* = 3,29 Hz, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 7,37 (d, *J* = 3,29 Hz, 1 H) 7,07 - 7,19 (m, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 4,73 (spt, *J* = 6,04 Hz, 1 H) 2,96 (s, 3 H) 1,40 (d, *J* = 5,86 Hz, 7 H). Uma amostra analiticamente pura foi obtida através de precipitação a partir de Et_2O/hexanos para dar um precipitado amarelo, que foi triturado com Et_2O e seco ao ar. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/ NH_4OAc a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/ NH_4OAc a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,69 min, (ES+) m/z (MH^+) = 447. HPLC analítica foi realizada usando um instrument Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm

e 254 nm. Método de HPLC analítico: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,74 min, pureza = 97%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 12,86 min, pureza = 98%.

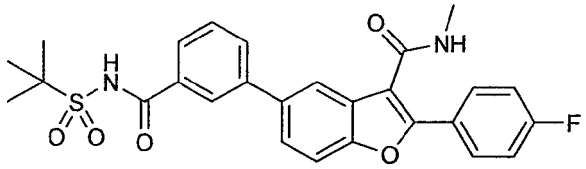


2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(metilsulfonilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de 1 dram com barra de agitação foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (35 mg, 0,090 mmol), DMAP (33 mg, 0,27 mmol), cloridrato de EDC (26 mg, 0,14 mmol) e metanossulfonamida (25 mg, 0,26 mmol). DMF (0,5 mL) foi adicionado, o frasco foi tampado e a reação foi agitada em r.t. da noite para a o dia. A reação foi filtrada, purificada através de HPLC preparativa e concentrada para dar 30 mg (72% de rendimento) do composto do título como um pó branco.

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,36 (s amplo, 1 H) 8,53 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 7,97 - 8,05 (m, 2 H) 7,84 - 7,96 (m, 3 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 1 H) 7,56 (t, *J* = 7,78 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J*=8,85 Hz, 2 H) 3,17 (s, 3 H) 2,86 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/H_2O a 90% /TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90% /H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,56 min, (ES+) m/z (MH^+) = 467. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5%/H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95% /H_2O a 5%/ NH_4HCO_3 a 10

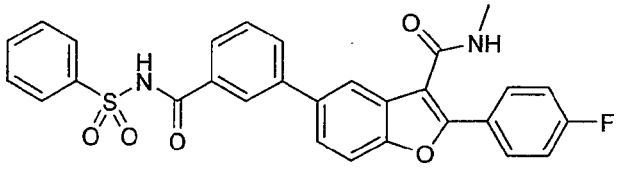
mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t = 11,93 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 13,97 min, pureza = 99%.



5-(3-(*terc*-Butilsulfonilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de 1 dram com barra de agitação foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (35 mg, 0,090 mmol), DMAP (33 mg, 0,27 mmol), cloridrato de EDC (26 mg, 0,14 mmol) e *terc*-butilsulfonamida (37 mg, 0,27 mmol). 1,2-Dicloroetano (1 mL) e DMF (0,3 mL) foram adicionados, o frasco foi tampado e a reação foi agitada em r.t. da noite para o dia. A reação foi concentrada, filtrada, purificada através de HPLC preparativa e concentrada em um SPEEDVA® para dar 14 mg (31%) de rendimento do composto do título como um pó branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,12 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,91 (dd, *J* = 8,55, 5,19 Hz, 2 H) 7,84 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 7,19 (t, *J* = 8,55 Hz, 2 H) 6,04 (s amplo, 1 H) 2,99 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H) 1,54 (s, 9 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10% /H_2O a 90% /TFA a 0,1%, Solvente B = 90% a CH_3CN/ H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,71 min, (ES+) m/z (MH^+) = 509. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5% /H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95% /H_2O a 5%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t =

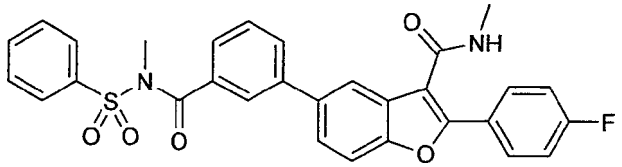
16,49 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,35 min, pureza = 100%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(fenilsulfonilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

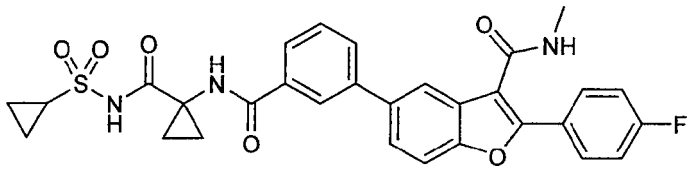
Em um frasco de 1 dram foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (35 mg, 0,090 mmol), DMAP (33 mg, 0,27 mmol), cloridrato de EDC (26 mg, 0,14 mmol) e benzenosulfonamida (43 mg, 0,27 mmol). 1,2-Dicloroetano (1 mL) e DMF (0,3 mL) foram adicionados, o frasco foi tampado e a suspensão foi agitada em r.t. da noite para o dia, momento durante o qual os sólidos dissolveram. A reação foi concentrada, filtrada, purificada através de HPLC prep e concentrada para dar 32 mg (67% de rendimento) do composto do título como um pó branco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,78 (s amplo, 1 H) 8,52 (q, *J* = 4,48 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 7,97 - 8,06 (m, 4 H) 7,90 - 7,97 (m, 2 H) 7,85 (d, *J* = 7,94 Hz, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 2 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 7,63 (t, *J* = 7,63 Hz, 2 H) 7,58 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/H_2O a 90% /TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/ H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,77 min, (ES+) m/z (MH^+) = 529, HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5% /H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95%/H_2O a 5%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t = 15,70 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,90 min,

pureza = 99%.



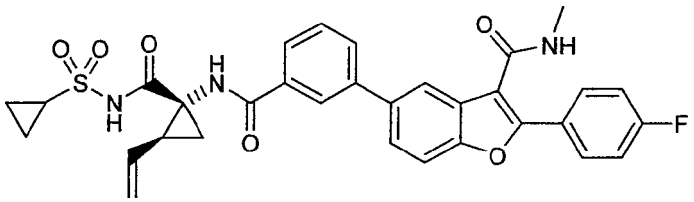
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(metil(fenilsulfonil)carbamoil)fenil) benzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de 1 dram com barra de agitação foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (35 mg, 0,090 mmol), DMAP (33 mg, 0,27 mmol), cloridrato de EDC de (26 mg, 0,14 mmol) e *N*-metilbenzenosulfonamida (50 µL, 0,26 mmol). 1,2-Dicloroetano (0,5 mL) e DMF (0,5 mL) foram adicionados, o frasco foi tampado e a reação foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A reação foi filtrada, purificada através de HPLC preparativa e concentrada em um SPEEDVAC® para dar 27 mg (55% de rendimento) do composto do título como um pó branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,91 - 8,02 (m, 5 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 7,65 (t, *J* = 7,48 Hz, 1 H) 7,47 - 7,60 (m, 6 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 5,91 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H) 3,36 (s, 3 H) 3,04 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,89 min, (ES+) m/z (MH^+) = 543. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5%/H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95%/H_2O a 5%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t = 17,42 min, pureza = 92%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 17,86 min, pureza >90%.



5-(3-(1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

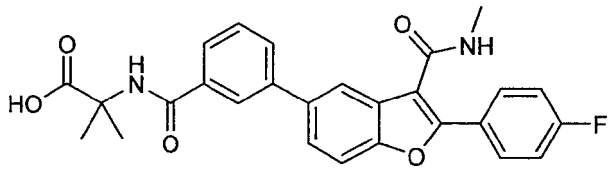
Em um frasco de cintilação de 7 mL foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (30 mg, 0,077 mmol), cloridrato de 1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)ciclopropanocarboxamida (20 mg, 0,083 mmol) e HATU (40 mg, 0,10 mmol). DMF (0,4 mL) e DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol) foram adicionadas, o frasco foi tampado e a solução foi agitada em r.t. por 45 min. A reação foi diluída com MeOH, filtrada, purificada através de HPLC preparativa e as frações coletadas foram concentradas em um SPEEDVAC® para dar o composto do título (23 mg, 52% de rendimento) como um pó branco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,99 (s amplo, 1 H) 8,53 (q, *J* = 4,78 Hz, 1 H) 8,25 (s amplo, 1 H) 8,00 (dd, *J* = 8,85, 5,49 Hz, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 7,89 (t, *J* = 7,78 Hz, 2 H) 7,72 - 7,83 (m, 2 H) 7,58 (t, *J* = 7,48 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 7,07 (s amplo, 1 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H) 1,35 - 1,56 (m, 2 H) 0,77 - 1,28 (m, 6 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/ H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/ H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,59 min, (ES+) m/z (MH^+) = 576. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5%/H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95%/H_2O a 5%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t = 15,39 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 14,50 min, pureza = 100%.



5-(3-((1R,2S)-1-(Ciclopropilsulfonilcarbamoil)-2-vinilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de cintilação foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (30 mg, 0,077 mmol), (1R,2S)-1-amino-*N*-(ciclopropilsulfonil)-2-vinilciclopropanecarboxamida 4-metilbenzenossulfonato (30 mg, 0,075 mmol) e HATU (40 mg, 0,10 mmol). DMF (0,4 mL) e DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol) foram adicionadas, o frasco foi tampado e a solução foi agitada em r.t. por 45 min. A reação foi diluída com MeOH, filtrada, purificada através de HPLC preparativa e as frações coletadas foram concentradas em um SPEEDVAC® para dar o composto do título (25 mg, 54% de rendimento) como um pó branco. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,01 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,88 (dd, *J* = 8,85, 5,19 Hz, 2 H) 7,80 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,74 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,59 (s amplo, 1 H) 7,52 (s, 2 H) 7,48 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,18 (t, *J* = 8,55 Hz, 2 H) 6,00 (d, *J* = 3,97 Hz, 1 H) 5,61 - 5,73 (m, 1 H) 5,39 (d, *J* = 17,09 Hz, 1 H) 5,20 (d, *J* = 10,99 Hz, 1 H) 3,02 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H) 2,91 - 2,99 (m, 1 H) 2,34 (q, *J* = 8,44 Hz, 1 H) 2,05 - 2,09 (m, 1 H) 1,49 (dd, *J* = 9,31, 5,95 Hz, 1 H) 1,41 (dd, *J* = 5,80, 4,58 Hz, 1 H) 1,30 - 1,35 (m, 1 H) 1,22 - 1,30 (m, 1 H) 1,04 - 1,12 (m, 1 H) 0,96 - 1,04 (m, 1 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/H_2O a 90% /TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/ H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,73 min, (ES+) m/z (MH^+) = 602. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3OH a 5%/H_2O a 95%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = CH_3OH a 95%/H_2O a

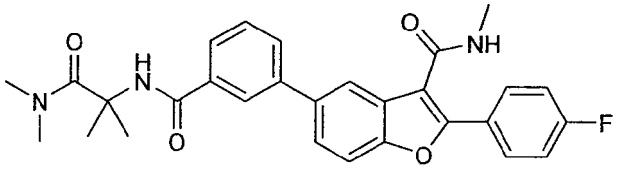
5%/ NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: PHENOMENEX® Gemini C18, 4,6 mm, 3 µm, R_t = 16,26 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 4,6 x 150 mm, 3,5 µm, R_t = 15,28 min, pureza = 100%.



Ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico

HATU (450 mg, 1,18 mmol) foi adicionado a uma suspensão de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (400 mg, 1,03 mmol), cloridrato de metil 2-amino-2-metilpropanoato (180 mg, 1,17 mmol) e DIPEA (0,6 mL, 3,4 mmols) em DCE (10 mL). Após 5 minutos, os sólidos não tinham dissolvido. Adicionar DMF (0,5 mL) e continuar a agitar a suspensão em r.t. da noite para o dia. A reação foi então concentrada para dar uma suspensão espessa (DMF permaneceu após a concentração). Água e Et_2O foram adicionados e o frasco serpenteado até que uma suspensão cinza fina se formasse. O precipitado foi coletado através de filtragem, enxaguado com HCl a 1N, água e éter e seco ao ar para dar 550 mg (110% de rendimento) do composto do título como um sólido cinza. LC/MS foi realizada em um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/NH_4OAc a 10 mM, Solvente B = CH_3CN a 95%/ H_2O a 5%/ NH_4OAc a 10 mM, Início B% = 0, sinal B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,49 min, (ES+) m/z (MH^+) = 489. A uma suspensão do éster bruto acima (~0,1 mmol) em MeOH (7 mL)/H_2O (2,1 mL) em um frasco de cintilação de 20 mL com barra de agitação foi adicionada solução de NaOH a 10N (0,4 mL, 4,00 mmols). O frasco foi tampado, agitado em r.t. da noite para o dia, então extinto vertendo 8 mL de HCl a 1N. Um precipitado branco se formou. A suspensão foi extraída com EtOAc e o sólido cinza in-

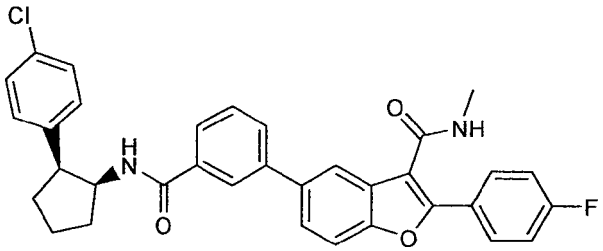
solúvel foi coletado através de filtragem e seco ao ar (61 mg). A fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em Na_2SO_4, filtrada e concentrada para dar um pó branco. Este foi triturado com Et_2O e coletado através de filtragem para dar 360 mg do pó branco. Ambas as culturas de precipitado eram idênticas através de LC/MS e foram combinadas para dar 421 mg (86% em duas etapas) do composto do título como um pó esbranquiçado. ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,59 (s, 1 H) 8,50 (d, *J* = 3,29 Hz, 1 H) 8,10 - 8,16 (m, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 3 H) 7,83 (dd, *J* = 12,99, 7,87 Hz, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 7,56 (t, *J* = 7,68 Hz, 1 H) 7,27 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H) 2,95 - 3,02 (m, 3 H) 1,62 (s, 6 H). LC/MS foi realizada em um instrumento Shimadzu-VP com deteção UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/ NH_4OAc a 10 mM, Solvente B = CH_3CN a 95%/ H_2O a 5%/ NH_4OAc a 10 mM, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,06 min, (ES+) m/z (MH^+) = 475. HPLC analítica foi realizada usando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 10,91 min, pureza = 98%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 10,21 min, pureza = 98%.



5-(3-(1-(Dimetilamino)-2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Uma solução de dimetilamina em THF (2 molares, 0,10 mL, 0,20 mmol) foi adicionada a ácido 2-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzamido)-2-metilpropanoico (17 mg, 0,036 mmol) e HATU (15 mg, 0,039 mmol) em um frasco de 1 dram. DMF (0,3 mL) foi adicionada, o frasco foi tampado e a solução homogênea foi agitada em

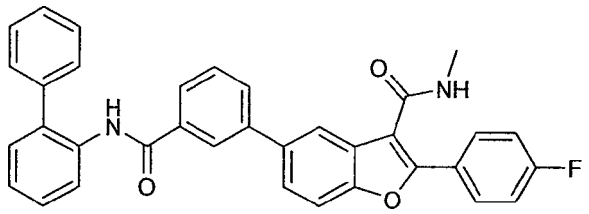
r.t. por 1 h, em cujo ponto DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) foi adicionada. Agitação foi continuada por 3 h, em cujo ponto a reação foi filtrada e purificada diretamente através de HPLC preparativa. Concentração das frações coletadas deu o composto do título como um sólido branco (13 mg, 71% de rendimento). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,09 - 8,17 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 3 H) 7,86 (d, *J* = 7,94 Hz, 1 H) 7,79 - 7,84 (m, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 2 H) 7,57 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 3,14 (s amplo, 3 H) 2,98 (s, 6 H) 1,61 (s, 6 H). LC/MS foi realizada em um instrumento Shimadzu-VP com deteção UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/ NH_4OAc a 10 mM, Solvente B = CH_3CN a 95%/ H_2O a 5%/ NH_4OAc a 10 mM, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,29 min, (ES+) m/z (MH^+) = 502, Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 14,80 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 10,37 min, pureza = 100%.



5-(3-((Cis)-2-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de 1 dram foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (20 mg, 0,051 mmol), *cis*-2-(4-clorofenil)ciclopentanamina (14 mg, 0,072 mmol) e HATU (31 mg, 0,082 mmol). DMF (0,4 mL) e DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) foram adicionadas e o frasco foi tampado e agitado em r.t. por 2 h, então diluído com MeOH, filtrado e purificado diretamente através de HPLC preparativa. Concentração

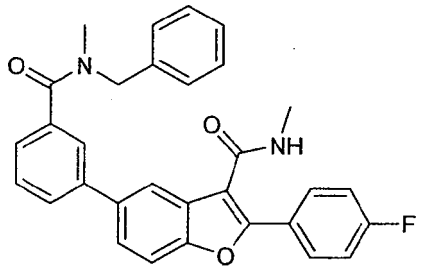
deu o composto do título (15 mg, 52% de rendimento) como um sólido branco fofo. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,47 - 8,59 (m, 1 H) 8,06 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,97 - 8,03 (m, 2 H) 7,86 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 7,68 (s, 1 H) 7,65 (dd, *J* = 8,55, 1,83 Hz, 1 H) 7,45 - 7,53 (m, 2 H) 7,40 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 7,27 (s, 4 H) 4,60 - 4,71 (m, *J* = 7,67, 7,67, 7,55, 7,32 Hz, 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H) 1,99 - 2,15 (m, 3 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,72 - 1,82 (m, 1 H) 1,57 - 1,71 (m, 1 H). LC/MS foi realizada em um instrumento Shimadzu-VP com deteção UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/ H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 2,02 min, (ES+) m/z (MH^+) = 567, Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5% /H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 15,42 min, pureza = 98%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,74 min, pureza = 97%.



5-(3-(Bifenil-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Em um frasco de 1 dram foram combinados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (30 mg, 0,077 mmol), bifenil-2-amina (17 mg, 0,10 mmol) e HATU (40 mg, 0,105 mmol). DMF (0,4 mL) e DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) foram adicionados e o frasco foi tampado e agitado em r.t. da noite para o dia, então diluídos com MeOH, filtrados e purificados diretamente através de HPLC preparativa. Concentração deu o composto do título (17 mg, 41% de rendimento) como um sólido branco fofo. ^{1}H

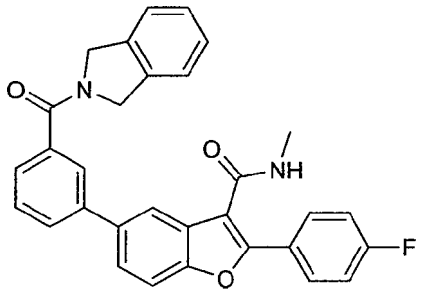
RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,96 (s, 1 H) 8,53 (q, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 7,96 - 8,06 (m, 3 H) 7,85 - 7,91 (m, 2 H) 7,80 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H) 7,70 (dd, *J* = 8,55, 1,83 Hz, 1 H) 7,57 - 7,61 (m, 1 H) 7,56 (d, *J* = 6,10 Hz, 1 H) 7,48 (d, *J* = 7,32 Hz, 2 H) 7,36 - 7,46 (m, 7 H) 7,31 (t, *J* = 7,48 Hz, 1 H) 2,87 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/ H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90% / H_2O a 10%/TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 2,02 min, (ES+) m/z (MH^+) = 541. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 15,37 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,75 min, pureza = 100%.



5-(3-(Benzil(metil)carbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) e *N*-metilbenzilamina (20 µL, 0,16 mmol) foram adicionadas a uma solução agitada de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (20 mg, 0,051 mmol) e HATU (25 mg, 0,066 mmol) em DMF (0,5 mL) e a reação foi agitada em r.t. da noite para o dia. A reação foi então diluída com MeOH, filtrada, purificada através de HPLC preparativa e concentrada para dar o composto do título como um pó castanho (12 mg, 47% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 (s amplo, 1 H) 8,01 (dd, *J* = 8,39, 5,65 Hz, 2 H) 7,66 - 7,93 (m, 5 H) 7,58 (s amplo, 1 H) 7,42 - 7,50 (m, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 4 H) 7,31 (d, *J* = 5,80

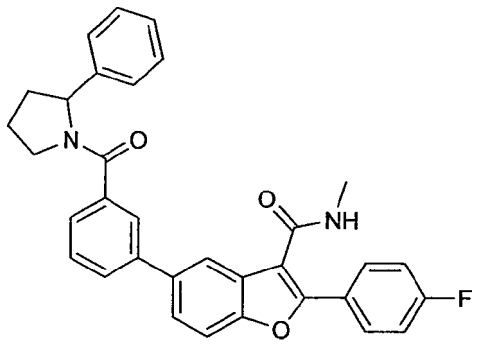
Hz, 1 H) 7,23 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 4,72 (s amplo, 1 H) 4,54 (s amplo, 1 H) 2,83 - 3,00 (m, 6 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/ H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/H_2O a 10% /TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,85 min, (ES+) m/z (MH^+) = 493. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 16,26 min, pureza = 99%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 12,81 min, pureza = 98%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isoindolino-2-carbonil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Isoindolina (20 µL, 0,18 mmol) foi adicionada a uma suspensão agitada de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (20 mg, 0,051 mmol), HATU (25 mg, 0,066 mmol) e DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) em DMF (0,5 mL). A reação foi agitada em r.t. da noite para o dia. A reação foi então diluída com MeOH e um precipitado esbranquiçado formado. O precipitado foi coletado através de filtragem, triturado com MeOH e seco ao ar para dar o composto do título (17 mg, 68% de rendimento). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,50 (q, *J* = 4,58 Hz, 1 H) 7,99 - 8,05 (m, 2 H) 7,90 - 7,95 (m, 2 H) 7,85 (dt, *J* = 6,10, 2,44 Hz, 1 H) 7,77 - 7,81 (m, 1 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 2 H) 7,36 - 7,45 (m, 3 H) 7,30 - 7,34 (m, 1 H) 7,29 (s, 2 H) 4,91 (s, 2 H) 4,84 (s, 2 H) 2,86 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H). LC/MS foi realizada em um instrumento Shimadzu-VP com deteção UV a 220 nm e

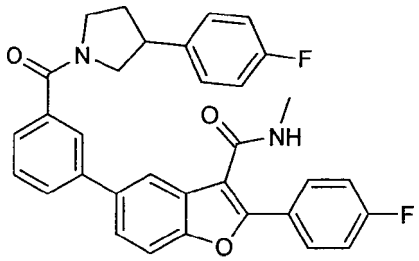
Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10%/ H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90% / H_2O a 10% /TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 3 min, Tempo de Parada = 4 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 2,48 min, (ES+) m/z (MH^+) = 491. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,81 min, pureza = 100%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,81 min, pureza = 100%.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(2-fenilpirrolidina-1-carbonil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

2-Fenilpirrolidina (20 mg, 0,14 mmol) foi adicionada a uma suspensão agitada de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (20 mg, 0,051 mmol), HATU (25 mg, 0,066 mmol) e DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) em DMF (0,5 mL). A reação foi agitada em r.t. da noite para o dia. A reação foi então diluída com MeOH, filtrada e purificada através de HPLC preparativa. Concentração deu o composto do título (21 mg, 78% de rendimento) como um sólido rosa claro. ^1H RMN (~3:2 razão de rotâmeros de amida, 500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 - 8,56 (m, 1 H) 7,96 - 8,07 (m, 2 H) 7,74 – 7,89 (m, 3 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 7,30 - 7,45 (m, 5,4 H) 7,16 - 7,29 (m, 2,6 H) 7,09 (d, *J* = 7,02 Hz, 1 H) 5,19 (t, *J* = 6,71 Hz, 0,6 H) 4,98 (d, *J* = 6,41 Hz, 0,4 H) 3,75 - 3,92 (m, 1,4 H) 3,53 - 3,64 (m, 0,6 H) 2,87 (m, 3 H) 2,40 (dd, *J* = 12,36, 6,56 Hz, 0,6 H) 2,30 - 2,38 (m, 0,4 H) 1,73 - 1,92 (m, 3 H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por

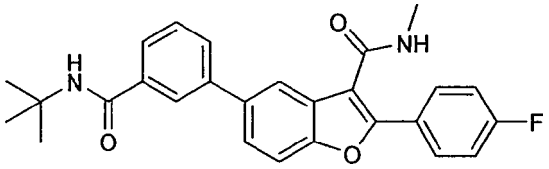
UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10% /H_2O a 90% /TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/H_2O a 10% /TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 3 min, Tempo de Parada = 4 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,86 min, (ES+) m/z (MH^+) = 519. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 14,38 min, pureza = 99%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,01 min, pureza = 99%.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(3-(4-fluorfenil)pirrolidino-1-carbonil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Cloridrato de 3-(4-fluorfenil)pirrolidina (25 mg, 0,12 mmol) foi adicionado a uma solução agitada de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (20 mg, 0,051 mmol), HATU (25 mg, 0,066 mmol) e DIPEA (50 µL, 0,29 mmol) em DMF (0,5 mL). A reação foi agitada em r.t. da noite para o dia, então diluída com MeOH, filtrada e purificada através de HPLC preparativa. Concentração deu o composto do título (22 mg, 79% de rendimento) como um sólido rosa. ^1H RMN (~1:1 razão de rotâmeros de amida, 500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,44 - 8,54 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 2 H) 7,66 - 7,91 (m, 5 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H) 7,36 - 7,44 (m, 3 H) 7,33 (dd, *J* = 8,55, 5,49 Hz, 1 H) 7,18 (t, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 7,12 (t, *J* = 8,85 Hz, 1 H) 4,01 (dd, *J* = 11,14, 7,17 Hz, 0,5 H) 3,72 - 3,82 (m, 1,5 H) 3,56 - 3,69 (m, 1,5 H) 3,36 - 3,55 (m, 1,5 H) 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 1,5 H) 2,84 (d, *J* = 4,58 Hz, 1,5 H) 2,27 - 2,34 (m, 0,5 H) 2,24 (dd, *J* = 6,56, 3,51 Hz, 0,5 H) 2,04 - 2,12 (m, 0,5 H) 2,00 (dd, *J* = 19,84, 10,38 Hz, 0,5 H). LC/MS foi realizada

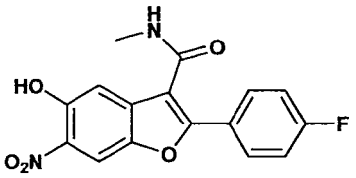
em um instrumento Shimadzu-VP com deteção UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 10% / H_2O a 90%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 90%/H_2O a 10% /TFA a 0,1%, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 3 min, Tempo de Parada = 4 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: Sunfire C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,89 min, (ES+) m/z (MH^+) = 537. Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 14,43 min, pureza = 99%; Coluna: Waters XBridge fenila 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 13,18 min, pureza = 99%.



5-(3-(*terc*-Butilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

DIEA (50 µL, 0,29 mmol) foi adicionada a uma solução de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (50 mg, 0,13 mmol) e HATU (60 mg, 0,16 mmol) em DMF (0,5 mL). Os sólidos foram dissolvidos durante 5 minutos, em cujo ponto *terc*-butilamina (20 µL, 0,19 mmol) foi adicionada. A solução foi agitada em r.t. por 1 h, então diluída com CH_3CN (1 mL), filtrada, purificada através de HPLC preparativa, concentrada e seca em um forno a vácuo durante o final de semana a 40° C para dar o composto do título (39 mg, 69% de rendimento) como um pó branco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,53 (q, *J* = 4,37 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,01 (dd, *J* = 8,24, 5,80 Hz, 2 H) 7,92 (d, *J* = 7,93 Hz, 2 H) 7,84 (d, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 2 H) 7,73 - 7,77 (m, 1 H) 7,55 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H) 7,40 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H) 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H) 1,42 (s, 9 H). ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 166,20 (s) 163,22 (s) 162,66 (d, *J* = 246 Hz) 152,56 (s) 152,52 (s) 140,06 (s) 136,53 (s) 135,76 (s) 129,38 (d, *J* = 12 Hz) 129,36 (s) 128,70 (s) 127,86 (s) 126,27 (s) 125,86 (s) 125,70 (d, *J* = 2,5 Hz) 124,83 (s) 118,90 (s) 115,93 (d, *J* = 20 Hz) 113,88 (s) 111,60 (s) 50,85 (s)

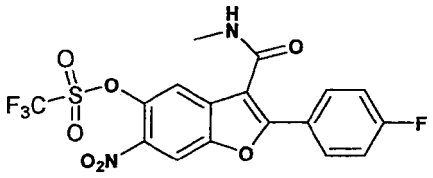
28,60 (s) 26,19 (s). Método LC/MS: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/ NH_4OAc a 10 mM, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/ NH_4OAc a 10 mM, Início B% = 0, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: XBridge C18 5 µm 4,6 x 50 mm; HPLC R_t = 1,57, (ES-) m/z (M^-) = 443, Método de HPLC analítica: Solvente A = CH_3CN a 5%/H_2O a 95%/TFA a 0,1%, Solvente B = CH_3CN a 95%/H_2O a 5%/TFA a 0,1%, Início B% = 10, final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min. Coluna: Waters Sunfire C-18, 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 11,71 min, pureza = 100%; Coluna: Coluna de fenila Waters XBridge 3,5 µm 4,6 x 150 mm, R_t = 9,53 min, pureza = 100%.



2-(4-Fluorfenil)-5-hidróxi-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida

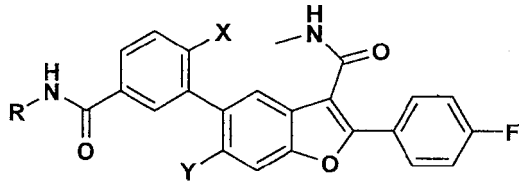
A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-isopropóxi-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida (210,5 mg, 0,565 mmol) em CH_2Cl_2 (14 mL) a 0 °C sob N_2 foi adicionado tricloroborano (1,70 mL, 1,7 mmol) (solução a 1M em CH_2Cl_2). A mistura foi então agitada em r.t. por 17 h. A mistura foi evaporada. Ao resíduo laranja avermelhado foram adicionados 7 ml de H_2O, e então 3,5 ml de HCl a 1N, e deixado descansar até que o sólido ficou amarelo. O produto sólido amarelo foi então filtrado e lavado com 3 x 3ml de H_2O e seco (182 mg, 93%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s amplo, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,98 (dd aparente, J = 8,85, 5,49, 2H), 7,43 (t aparente, J = 8,85, 2H), 7,28 (s, 1H,), 2,84 (apareceu como d, J = 4,58, 3H). LC/MS foi realizada utilizando um instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 331,21, HPLC R_t =

1,442 min.



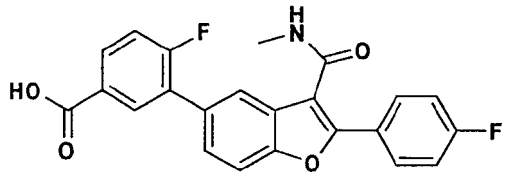
Trifluormetanossulfonato de 2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-ila

A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida (100 mg, 0,303 mmol) em CH_2Cl_2 (4 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionada trietilamina (0,084 mL, 0,606 mmol). A mistura foi então resfriada para 0 °C e então adicionada 1,1,1-triflúor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (162 mg, 0,454 mmol). A suspensão laranja foi então agitada em r.t. por 23 h. A mistura foi evaporada. Ao resíduo acinzentado-verde foram adicionados 3 ml de H_2O, o produto sólido filtrado e lavado com 3 x 3 ml de H_2O e seco (130,8 mg, 89%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,62 (s amplo, 1H), 8,02 (td, *J* = 5,65, 2,44, 2H), 7,96 (s, 1H,), 7,48 (td, *J* = 8,77, 2,59, 2H), 2,85 (apareceu como d, *J* = 3,97, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 463,25, HPLC R_t = 1.700 min.



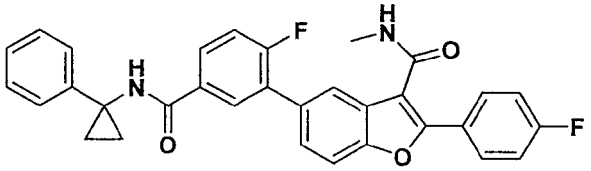
Procedimento geral: Uma mistura de trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (ou o análogo 6-nitro) (0,3 mmol, 1 equiv.), ácido 3-boronobenzoico (1,5 equiv.), carbonato de césio (1,7 equiv.) e $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 equiv.) em uma mistura de H_2O (0,6 mL)/1,4-dioxana (3,00 mL) sob N_2 foi agitada a 90 °C por cerca de 1,5 a 5 h. A mistura foi resfriada para r.t. e diluída com 3 ml de 1,4-dioxana. A mistura foi filtra-

da em um disco Whatman PTFE de 4,5 uM e concentrada. À mistura foram adicionados 4 ml de HCl a 1N, diluído com 5 ml de H_2O. Os precipitados foram filtrados e lavados com 3 x 4 ml de H_2O e secos. O material bruto foi purificado conforme indicado ou usado para a etapa de acoplamento de amida sem purificação adicional. A uma mistura de derivado do ácido 3-(benzofuran-5-il)benzoico obtido acima (0,074 mmol, 1 equiv.), amina (1,5 equiv.) e tetrafluorborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (2 equiv.) em DMF (1 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (3 equiv.). A mistura foi agitada em r.t. por cerca de 23 h. A mistura foi diluída com MeOH e purificada conforme indicado, por exemplo, através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP.



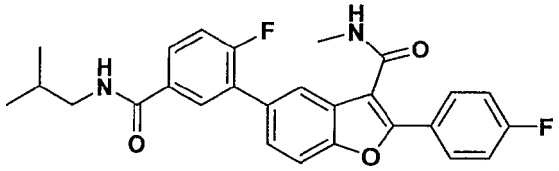
Ácido 4-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,51 (q, *J* = 4,27, 1H), 8,13 (dd, *J* = 7,78, 1,98, 1H), 8,01 (dd aparente, *J* = 8,70, 5,34, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,49 (dd, *J* = 10,07, 8,85, 1H), 7,41 (t aparente, *J* = 8,85, 2H), 2,85 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 408,29. HPLC R_t = 1,693 min.



5-(2-Flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

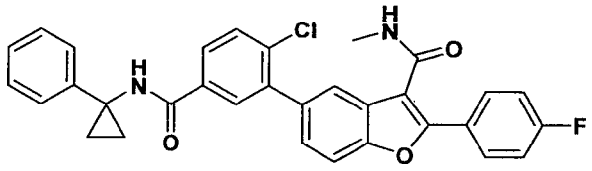
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,79 - 9,35 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,51 (q, *J* = 4,58, 1H), 8,15 (dd, *J* = 7,48, 2,29, 1H), 8,00 (dd, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,97 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 8,60, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,46 (dd, *J* = 10,22, 8,70, 1H), 7,41 (t, *J* = 9,00, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,63, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,32, 1H,), 7,23 (aparent d, *J* = 7,10, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,17, 1H), 2,85 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,30 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 523,44. HPLC R_t = 1.803 min.



5-(2-Flúor-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,47 - 9,09 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD, apareceu como uma mistura de dois isômeros) δ 8,06-8,04 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,50, maior) e 7,69 (d, *J* = 8,50, menor) (1H), 7,63-7,62 (m, 1H), 7,36-7,27 (m de

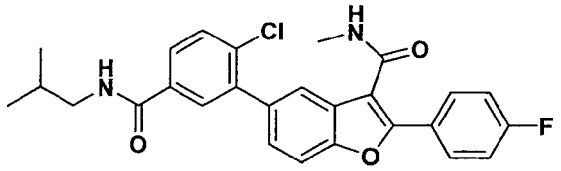
sobreposição, 3H), 3,23 (d, *J* = 7,02, maior) e 3,23-3,22 (d, menor) (2H), 2,98 (s, maior) e 2,97 (s, menor) (3H), 1,97 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,71, maior) e 0,99 (d, *J* = 6,71, menor) (6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 463,38. HPLC R_t = 1.772 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%- H_2O a 95% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,85 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,44 min.



5-(2-Cloro-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 9,28 - 9,85 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD, aparecia como uma mistura de dois isômeros) δ 9,36 (s amplo, 1H), 7,98-7,94 (m de sobreposição, 3H), 7,85 (dd, *J* = 8,39, 2,29, maior) e 7,86-7,83 (dd, menor) (1H), 7,75 (d, *J* = 1,83, maior) e 7,75-7,74 (d, menor) (1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, maior) e 7,66-7,64 (d, menor) (1H), 7,633 (d, *J* = 8,00, maior) e 7,626 (d, *J* = 8,50, menor) (1H), 7,48 (dd, *J* = 8,55, 1,83, maior) e 7,49-7,47 (dd, menor) (1H), 7,29-7,25 (m de sobreposi-

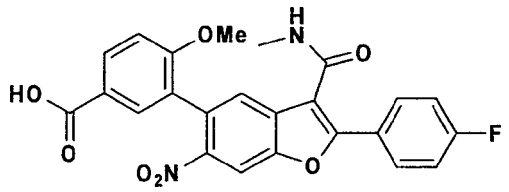
ção, 6H), 7,17 (m, 1H), 2,95 (s, maior) e 2,94 (s, menor) (3H), 1,36-1,34 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 539,37, 541,38. HPLC R_t = 1.868 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%- H_2O a 5% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,84 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,37 min.



5-(2-Cloro-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

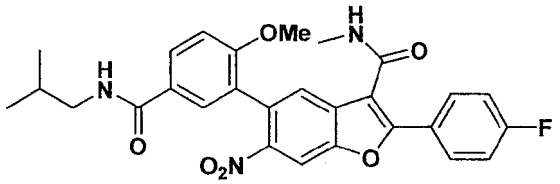
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 9,01 - 9,47 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD, aparecia como uma mistura de dois isômeros) δ 7,98 (maior) e 7,97 (menor) (dd, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,14, maior) e 7,91-7,90 (d, menor) (1H), 7,82 (dd, *J* = 8,24, 2,14, maior) e 7,82-7,80 (dd, menor) (1H), 7,75 (m, 1H), 7,65 (dd, *J* = 16, 8,39, maior) e 7,64 (dd, *J* = 16,5, 8,55, menor) (2H), 7,49 (dd, *J* = 8,24, 1,83, maior) e 7,49-7,47 (dd, menor) (1H), 7,27 (t, *J* = 8,85, maior) e 7,29-7,25 (m aparente, menor) (2H), 3,22 (d, *J* = 7,02, maior) e 3,21 (d, *J* = 7,02, maior) (2H), 2,96 (s, maior) e 2,95 (s, menor) (3H),

1,95 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 6,71, maior) e 0,97 (d, *J* = 6,71, menor) (6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 479,33, 481,36. HPLC R_t = 1.830 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,66 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,19 min.



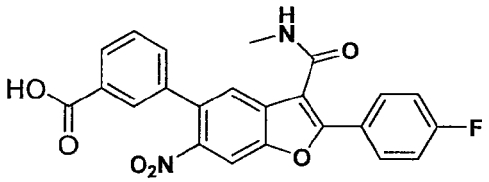
Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il)-4-metoxibenzoico

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%- H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 465,31. HPLC R_t = 1,568 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-metoxifenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida

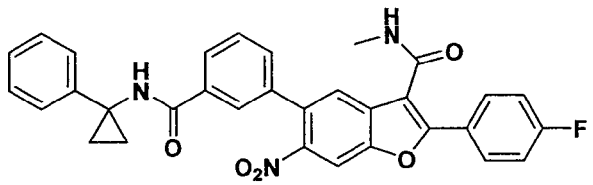
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,79 - 8,36 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (q, J = 4,48, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,46 (t, J = 5,80, 1H), 8,05 (dd, J = 9,00, 5,34, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,95 (s aparente, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,85, 2H), 7,14 (d, J = 8,55, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11 (d amplo, 2H), 2,83 (aparecia como d, J = 4,58, 3H), 1,87 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,71, 6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 520,40, HPLC R_t = 1,688 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5% -H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,93 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,30 min.



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)-6-nitrobenzofuran-5-il)benzoico

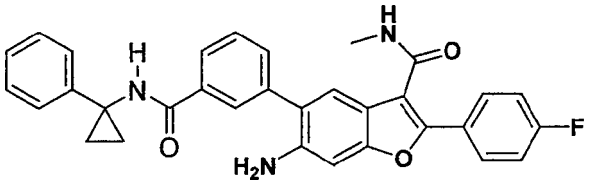
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Pa-

rada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,98 - 7,51 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,17 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,08-8,05 (m de sobreposição, 2H), 8,02 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67-7,61 (m de sobreposição, 2H), 7,46 (t aparente, *J* = 8,85, 2H), 2,84 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 435,27. HPLC R_t = 1.588 min.



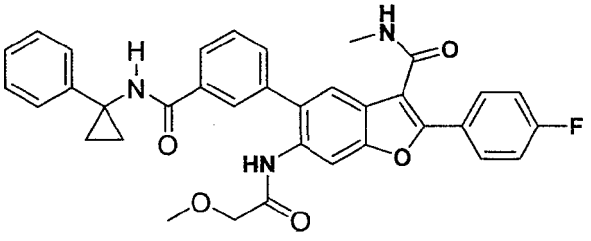
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-nitro-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-nitro-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida foi preparada conforme descrito no procedimento geral. A mistura de reação foi concentrada e então adicionada água em excesso. Os precipitados esbranquiçados do produto foram filtrados, lavados com água 3 vezes e secos. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,31 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,99-7,97 (m de sobreposição, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,59-7,53 (m de sobreposição, 2H), 7,46 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,29 (t, *J* = 7,02, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,02, 1H), 7,17 (t, *J* = 6,71, 1H,), 2,83 (s, 3H), 1,29 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA®. MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 550,45, HPLC R_t = 1,738 min.



6-Amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

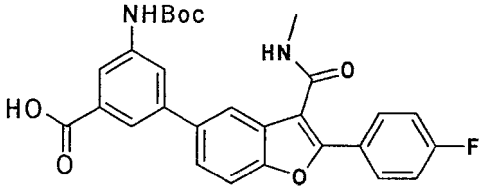
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-6-nitro-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (83,3 mg, 0,152 mmol) sob N_2 em temperatura ambiente foi dissolvida em DMF (2 ml) e então adicionado acetato de etila (10 mL). A mistura permaneceu como uma solução marrom-clara transparente. À mistura foi adicionado paládio (97 mg, 0,045 mmo, 5%/C), recebeu fluxo com H_2 usando um balão e a mistura agitada sob H_2 por cerca de 8 h. A mistura foi diluída com EtOAc e filtrada em um disco Whatman PTFE 45 uM. O filtrado foi evaporado. O resíduo foi triturado com 3 x 1 ml de Et_2O (a solução de Et_2O foi removida usando uma pipeta), e o produto sólido laranja claro secou (64,4 mg, 82%). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,26 (s, 1H), 8,32 (q, *J* = 4,17, 1H), 7,94-7,89 (m de sobreposição, 3H), 7,97 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 6,8, 1H), 7,58 (q, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,50, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,227 (d, *J* = 8,00, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,17, 1H,), 6,99 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,79 (aparecia como d, *J* = 3,97, 3H), 1,29 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 520,39, HPLC R_t = 1.497 min.



2-(4-Fluorfenil)-6-(2-metoxiacetamido)-N-metil-5-(3-(1-

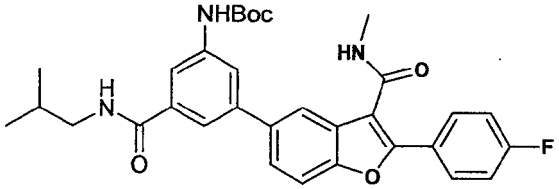
fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 2-metoxiacético (10,40 mg, 0,115 mmol) em THF (3 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado 1,1'-carbonildi-imidazol (CDI) (28,1 mg, 0,173 mmol). A mistura foi agitada a 55° C por 1 h. A mistura foi então transferida para um frasco contendo 6-amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (30 mg, 0,058 mmol) em r.t. sob N_2. 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) (0,035 mL, 0,231 mmol) foi então adicionado e a mistura foi agitada a 55° C por 2 h 35 min. A mistura foi então deixada descansar em r.t. da noite para o dia. A mistura foi novamente agitada a 55° C por 3 h. A mistura foi resfriada para r.t., diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%- H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,28 - 7,84 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,29 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,49 (q, *J* = 4,58, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,03-8,00 (m de sobreposição, 3H), 7,98 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,625 (d, *J* = 2,44, 1H), 7,40 (t, *J* = 9,00, 2H), 7,28 (t aparente, *J* = 7,63, 2H,), 7,23 (d aparente, 2H,), 7,17 (t, *J* = 7,17, 1H,), 3,90 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,83 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,28 (s, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%- H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 592,49, HPLC R_t = 1.652 min.



Ácido 3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

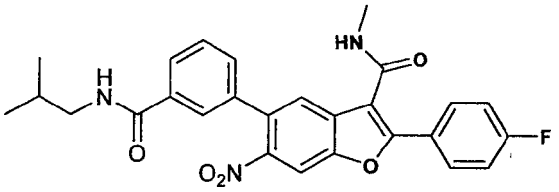
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%- H_2O a 90% -TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%- H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z (M - Me_2CCH_2 + H)$^+$ = 449,35, HPLC R_t = 1,808 min.



3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-(isobutilcarbamoil)fenilcarbamato de *terc*-butila

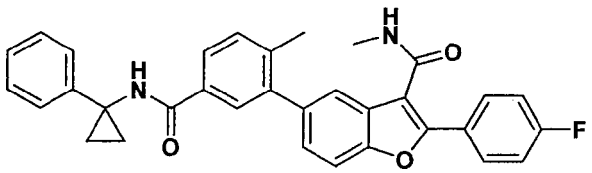
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,13 - 7,93 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6)) δ 9,57 (s, 1H), 8,55 (dt, *J* = 10,38, 5,19, 1H), 8,50 (s amplo, 1H), 8,01-7,98 (m, 3H), 7,89 (s, 1H), 7,86-7,85 (m, 1H), 7,81 (d aparente, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,41 (t aparente, *J* = 8,85, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,41, 2H), 2,87 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,88 (ddd, *J* = 13,50, 6,64, 6,41, 1H), 1,55 (s) e 1,51 (s) (9H), 0,92 (d, *J* = 6,50, maior) e 0,91 (d, *J* = 6,50, menor) (6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%- H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z (M+H)$^+$ = 560,40, HPLC R_t = 1.898 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-

TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95% -H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,77 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 3,70 min.



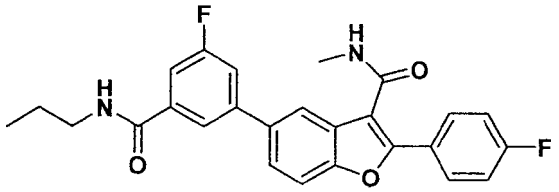
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,89 - 8,57 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,05 (m, 2H), 7,93 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (t aparente, *J* = 7,63, 1H), 7,54 (t aparente, 1H), 7,46 (t aparente, *J* = 8,85, 2H), 3,11 (t, *J* = 6,41, 2H), 2,84 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,87 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,71, 6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 490,41, HPLC R_t = 1,693 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,09 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,38 min.



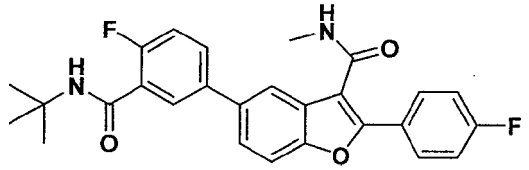
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,92 - 9,62 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 8,85, 5,49, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,65-7,64 (d se sobrepondo a s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,24, 1,83, 1H), 7,29-7,26 (m de sobreposição, 6H), 7,16 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,36-1,33 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%- H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 519,40, HPLC R_t = 1.832 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%- H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,93 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,64 min.



5-(3-Flúor-5-(propilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

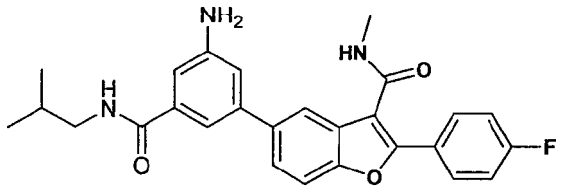
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%- H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%- H_2O a 10% -TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,32 - 8,96 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,97 (m de sobreposição, 4H), 7,74-7,69 (m de sobreposição, 2H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,70, 2H), 3,39 (t, *J* = 7,00, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,48, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 449,40, HPLC R_t = 1,752 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,08 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,87 min.



5-(3-(*terc*-Butilcarbamoil)-4-fluorfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100

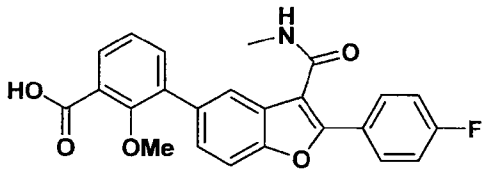
mm S5, Coleta da Fração: 8,48 - 9,02 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97-7,94 (m de sobreposição, 2H), 7,90 (dd, *J* = 6,87, 2,59, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78 (ddd, *J* = 8,47, 4,65, 2,44, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,30-7,25 (m de sobreposição, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,50 (2, 9H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 463,36, HPLC R_t = 1.788 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,97 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,81 min.



5-(3-Amino-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Obtida como um sal de cloridrato a partir da proteção de 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-(isobutilcarbamoil)fenilcarbamato *terc*-butila usando HCl a 4 M em 1,4-dioxana (r.t.). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,63, 5,49, 2H), 7,87 (s, 2H), 7,75 (s, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,39, 2H), 3,28 (d, *J* = 7,02, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,71, 6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada

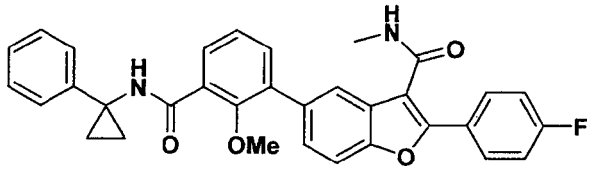
= 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 460,42, HPLC R_t = 1,510 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,96 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,23 min.



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico

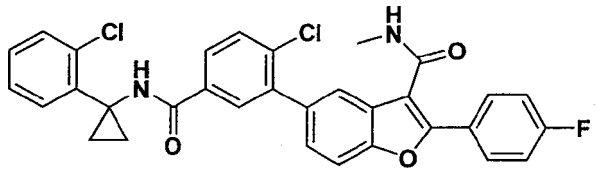
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,02 - 7,76 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,97 (m de sobreposição, 2H), 7,84 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,81 (dd, *J* = 7,63, 1,83, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,50, 1H), 7,63-7,60 (m de sobreposição, 2H), 7,32-7,26 (m de sobreposição, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,97 (s, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 420,27, HPLC R_t = 1.623 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-

H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,08 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 4,83 min.



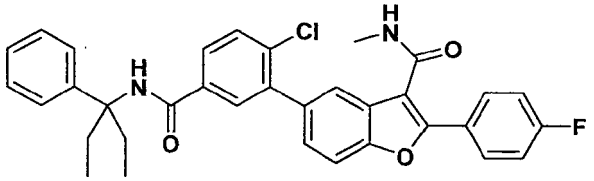
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-metóxi-3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,65 - 9,45 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,96 (m de sobreposição, 2H), 7,87 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,69-7,63 (m de sobreposição, 3H), 7,57 (dd, *J* =7,48, 1,68, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,27 (m de sobreposição, 5H), 7,20 (t, *J* = 7,17, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,40-1,37 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 535,45, HPLC R_t = 1.833 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,93 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,75 min.



5-(2-Cloro-5-(1-(2-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

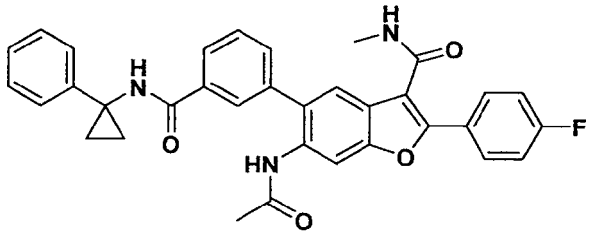
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 80, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,53 - 6,33 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,96 (m de sobreposição, 2H), 7,84 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,79 (dd, *J* = 7,17, 1,98, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,39, 2,29, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,37 (dd, *J* = 7,25, 1,75, 1H), 7,30-7,23 (m de sobreposição, 4H), 2,95 (s, 3H), 1,34-1,24 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 573,38, HPLC R_t = 1.945 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN 95%-H_2O 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,00 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,98 min.



5-(2-Cloro-5-(3-fenilpentan-3-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-

metilbenzofuran-3-carboxamida

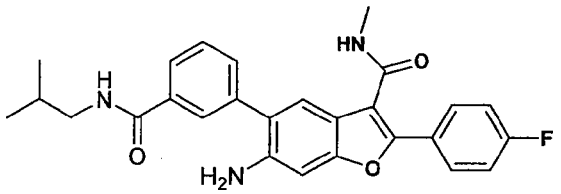
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 80, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,08 - 6,89 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,97 (m de sobreposição, 2H), 7,87 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,24, 2,14, 1H), 7,76 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,00, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,55, 1,53, 1H), 7,42 (d, *J* = 7,32, 2H), 7,34-7,27 (m de sobreposição, 4H), 7,20 (d, *J* = 7,32, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 0,80 (t, *J* = 7,32, 6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 569,47, HPLC R_t = 1.972 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,37 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,24 min.



6-Acetamido-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

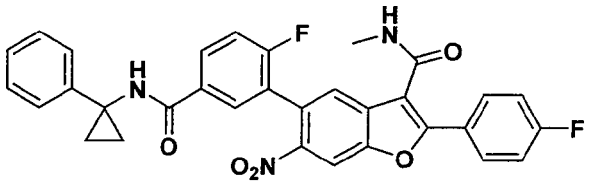
Preparado a partir de 6-amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida de uma maneira

similar à descrita. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,34 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,03-8,00 (m de sobreposição, 3H), 7,93 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,58-7,56 (m de sobreposição, 3H), 7,40 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,30-7,27 (m de sobreposição, 2H), 7,23-7,21 (m de sobreposição, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,32, 1H), 2,83 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,29 (aparecia como s, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 562,42, HPLC R_t = 1.547 min.



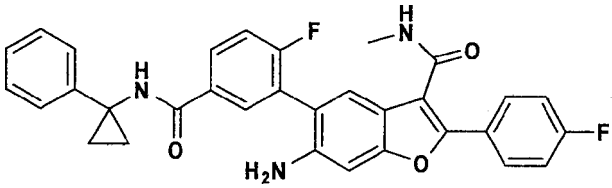
6-Amino-2-(4-fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Obtido a partir da redução de 2-(4-fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida usando H_2 com Pd/C a 5% como catalisador (1:6 DMF/EtOAc, r.t.) de uma maneira similar à descrita. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,54 (t, *J* = 5,95, 1H), 8,33 (q, *J* = 4,58, 1H), 7,94-7,91 (m de sobreposição, 3H), 7,85 (d, *J* = 7,32, 1H), 7,61-7,55 (m de sobreposição, 2H), 7,34 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,23 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,11 (d, *J* = 7,02, 2H), 2,80-2,79 (aparecia como d, 3H), 1,87 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,71, 6H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 460,38, HPLC R_t = 1.407 min.



5-(2-Flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida

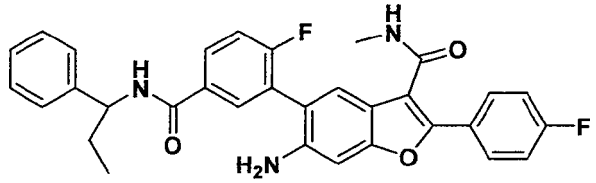
^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 2H), 8,12 (dd, *J* = 7,32, 2,14, 1H), 8,08-8,05 (m de sobreposição, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,42 (t, *J* = 9,30, 1H), 7,31-7,28 (m de sobreposição, 2H), 7,25-7,23 (m de sobreposição, 2H), 7,17 (t, *J* = 7,17, 1H), 2,84 (aparecia como d, *J* = 4,58, 3H), 1,31-1,28 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 568,39, HPLC R_t = 1,768 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,28 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,82 min.



6-Amino-5-(2-flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Obtido a partir da redução de 5-(2-flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida usando H_2 com Pd/C a 5% como catalisador (1:5 DMF/EtOAc, r.t.) de uma maneira similar à descrita. LC/MS foi realizada usando instru-

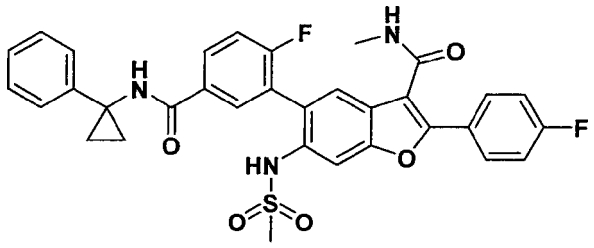
mento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 538,41, HPLC R_t = 1.510 min.



6-Amino-5-(2-flúor-5-(1-fenilpropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Obtida como um subproduto a partir da redução em excesso de 5-(2-flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida sob as condições usando H_2 com Pd/C a 5% como catalisador (1:5 DMF/EtOAc, r.t.). O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,52 - 7,08 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, 1H), 7,93-7,91 (m de sobreposição, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,40-7,38 (m de sobreposição, 2H), 7,34 (d, *J* = 7,60, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,78, 2H), 7,27-7,23 (m de sobreposição, 4H), 4,99 (t, *J* = 7,48, 1H), 2,92 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 0,99 (t, *J* = 7,32, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 540,45, HPLC R_t = 1.587 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e

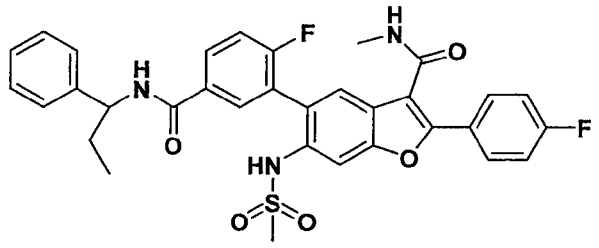
254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,56 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,42 min.



5-(2-Flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

Preparada a partir do acoplamento entre 6-amino-5-(2-flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida e cloreto de metanossulfonila (*N*,*N*-di-isopropiletilamina, Cl-CH_2CH_2Cl, r.t.), seguido por hidrólise do intermediário N-(metilsulfonil)metanossulfonamida (Cs_2CO_3, 1:5 H_2O/1,4-dioxana, 90 °C). Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,70 - 7,25 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,95 (m de sobreposição, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,35 (t, *J* = 9,00, 1H), 7,30-7,27 (m de sobreposição, 6H), 7,18 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,37-1,35 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 616,48, HPLC R_t = 1.563 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm

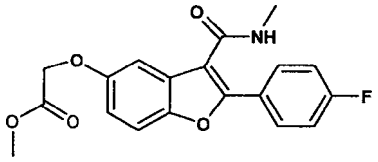
e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,57 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,80 min.



5-(2-Flúor-5-(1-fenilpropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

Preparada de uma maneira similar a 5-(2-flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metil-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida. Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,35 - 7,81 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,00-7,93 (m de sobreposição, 4H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,41 (d se sobrepondo com, *J* = 8,00, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,32 (m de sobreposição, 3H), 7,29 (t, *J* = 8,10, 2H), 7,25 (t, *J* = 7,93, 1H), 4,99 (t, *J* = 7,48, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,00 (t, *J* = 7,17, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 618,48, HPLC R_t = 1.637 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-

TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,76 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,37 min.

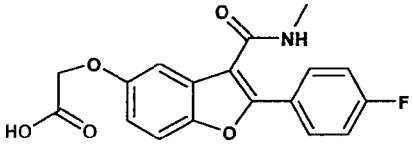


2-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-iloxi)acetato de metila

A um frasco de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (285 mg, 1 mmol), carbonato de potássio (207 mg, 1.500 mmol) e bromoacetato de metila (0,101 ml, 1,1 mmol) em DMF (3 mL) para dar uma suspensão amarela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente sob nitrogênio da noite para o dia. O produto bruto foi diluído com 100 mL de diclorometano, lavado com água, então salmoura e seco em sulfato de magnésio. O resíduo foi purificado usando um Biotage® Horizon empregando um gradiente de 0 a 30% de metanol em diclorometano e uma coluna de sílica-gel 40+M. O produto foi então triturado com acetato de etila frio para dar um rendimento de produto de 73% (259 mg), um sólido amorfo branco após secagem sob vácuo.

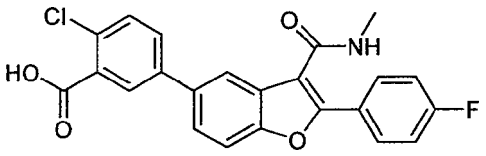
Os dados de LC/MS foram obtidos em um LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® 10µm C18, 4,6 x 30mm com um gradiente de B 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau metanol), em 2 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. Os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX300. Mudanças químicas foram relatadas em ppm com relação ao solvente deuterado usado. Constantes de acoplamento foram relatadas em hertz. Multiplicidade de pico foi relatada usando as abreviações que seguem: s (singleto), d (dupleto), dd (dupleto de dupletos), t (tripleto), m

(multipleto), br (amplo). ^{1}H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 2,93 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 4,75 (s, 2 H), 7,01 (dd, *J* = 8,97, 2,38 Hz, 1 H), 7,15 (d, *J* = 2,38 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J* = 8,97 Hz, 1 H), 7,88 (m, 2 H). LCMS *m/z* 358,27 (M+H), *Rt* 1,553 min, 97,4% de pureza.



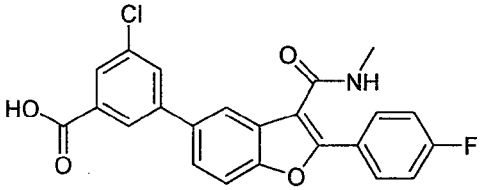
Ácido 2-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-iloxi)acético

A um frasco de fundo redondo de 50 mL foram adicionados 2-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofurano-5-iloxi)acetato de metila (132,3 mg, 0,370 mmol) e 2 equivalentes de trimetilsilanolato de potássio (95 mg, 0,740 mmol) junto com uma solução 1:1 de tetra-hidrofurano/diclorometano (10 ml) para dar uma mistura heterogênea amarela. A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O produto bruto foi então resfriado para 0° C, diluído mais com diclorometano e acidificado com HCl a 1N. O produto foi extraído, lavado com água, então salmoura e seco em sulfato de magnésio. Após evaporação do solvente, o produto foi triturado com hexano para dar um rendimento de 91% (115 mg), um sólido amorfo branco após secagem sob vácuo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® 10µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção em 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. Os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX300. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,82 (d, *J* = 4,39 Hz, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 7,00 (dd, *J* = 8,78, 2,56 Hz, 1 H), 7,08 (d, *J* = 2,56 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J* = 8,97 Hz, 2 H), 7,57 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,78, 5,49 Hz, 2 H), 8,34 (m,1 H). LCMS *m/z* 344,27 (M+H), *Rt* 1,450 min, 96,0% de pureza.



Ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

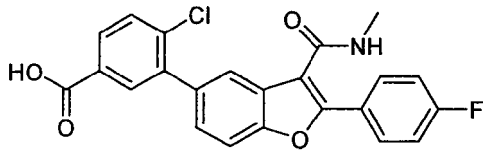
A um tubo de 250 mL foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (3,55 g, 8,5 mmols), dioxana (50 mL), água (10 mL), tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,196 g, 0,170 mmol), ácido 5-borono-2-clorobenzoico (2,55 g, 12,75 mmols) e carbonato de césio (4,15 g, 12,75 mmols). O tubo foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85° C. A mistura de reação foi então esfriada, diluída com 300 mL de HCl a 0,5M frio e agitada por 30 minutos. O sólido resultante foi lavado com HCl a 0,5N, então com água e deixado secar sob vácuo dando um rendimento quantitativo de ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico que foi usado sem purificação adicional. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. LCMS *m/z* 424,77 (M+H), *Rt* 2,150 min, 90% de pureza.



Ácido 3-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

A um frasco de 250mL vedado foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (3,55 g, 8,5 mmols), dioxana (50 mL), água (10 mL), Tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,196 g, 0,170 mmol), ácido 5-borono-3-clorobenzoico (2,55 g, 12,75

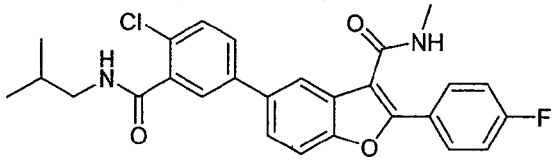
mmols) e carbonato de césio (4,15 g, 12,75 mmols). O tubo foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85 °C. A mistura de reação foi então esfriada, diluída com 300mL de HCl a 0,5M frio e agitada por 30 minutos. O sólido resultante foi lavado com HCl a 0,5 N, então com água e deixado secar sob vácuo dando um rendimento quantitativo de ácido 3-Cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico que foi usado sem purificação adicional. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. LCMS *m/z* 424,09 (M+H), *Rf* 2,658 min, 88% de pureza.



Ácido 4-cloro-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

A um frasco de 250mL vedado foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (3,55 g, 8,5 mmols), dioxana (50 mL), água (10 mL), Tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,196 g, 0,170 mmol), 3-borono-4-clorobenzoico ácido (2,55 g, 12,75 mmols) e carbonato de césio (4,15 g, 12,75 mmols). O tubo foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85 °C. A mistura de reação foi então esfriada, diluída com 300mL de HCl a 0,5M frio e agitada por 30 minutos. O sólido resultante foi lavado com HCl a 0,5 N, então com água e deixado secar sob vácuo dando um rendimento quantitativo de ácido 4-Cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico que foi usado sem purificação adicional. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x

50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10 mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ ppm 2,95 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H), 7,39 - 7,47 (m, 2 H), 7,57 (dd, *J* = 8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J* = 15,72, 8,39 Hz, 2 H), 7,87 (d, *J* = 1,83 Hz, 1 H), 8,04 - 8,14 (m, 4 H), 8,40 (d, *J* = 4,58 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 424,90 (M+H), *Rt* 2,287 min. HPLC *Rt* 9,749min. (Sunfire C18) e 10.518min. (XBridge fenila C18), 94% de pureza.

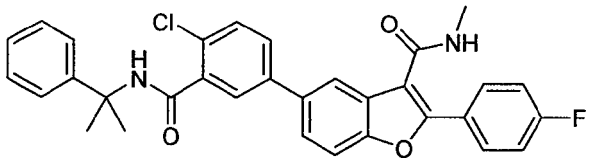


5-(4-Cloro-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um RBF de 250 mL foram adicionados ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (3,62 g, 8,55 mmols), 2-metilpropan-1-amina (1,274 mL, 12,83 mmols), *N*-etil-*N,N*-diisopropilamina (2,98 mL, 17,10 mmols) e 3 eq. de HATU, hexafluorfosfato(V)

de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (9,75 g, 25,7 mmols)) junto com 114mL de DMF. A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação bruta foi transferida para um funil de separação, diluída com 300 mL de diclorometano e lavada com 100mL de HCl a 1N, água e salmoura. Após secagem em sulfato de magnésio, o resíduo bruto foi passado por um tampão de sílica-gel e evaporado para um sólido castanho. O sólido foi triturado com dietil éter, então acetonitrila fria para dar um rendimento de 48% de 5-(4-cloro-3-(isobutilcarbamoil) fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, como um pó amarelo claro. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ ppm 1,02 (d, *J*=6,71 Hz, 6

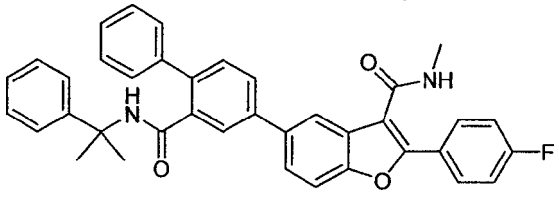
H), 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 2,99 (d, *J* = 4,88 Hz, 3 H), 3,28 (t, *J* = 6,41 Hz, 2 H), 7,33 (t, *J* = 8,70 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,61 (s amplo, 1 H), 7,66 (s amplo, 1 H), 7,68 - 7,74 (m, 2 H), 7,74 - 7,82 (m, 2 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 8,13 (dd, J=8,70, 5,34 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 479,06 (M+H), *Rt* 2,367 min. H-PLC *Rt* 10,263min. (Sunfire C18) e 11,753min. (XBridge fenila C18), 93% de pureza.



5-(4-Cloro-3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de 2 dram foi adicionado ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (42,4 mg, 0,1 mmol) em DMF (2 mL) junto com cumilamina (0,029 mL, 0,200 mmol), N,N-di-isopropiletilamina (0,035 mL, 0,200 mmol) e HATU (114 mg, 0,300 mmol) para dar uma solução amarela. O frasco foi agitado em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura de reação bruta foi então evacuada até quase secar, absorvida em 2 mL de metanol e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando metanol/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era MeOH a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10%/ MeOH a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B 30-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 10 minutos com uma retenção de 10 minutos. Os tubos contendo produto purificado foram evaporados da noite para o dia em um Savant/Termo SPEEDVAC® para dar um rendimento de 45% de 5-(4-cloro-3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um pó branco. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX300. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido

trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna de LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (300 MHz, clorofórmio-d) δ ppm 1,87 (s, 6 H), 3,02 (d, *J* = 4,76 Hz, 3 H), 6,03 (d, *J* = 4,76 Hz, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 7,13 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,31 (m, 1 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 (d, *J* = 8,42 Hz, 1 H), 7,48 - 7,63 (m, 5 H), 7,83 - 8,00 (m, 4 H). LCMS *m/z* 542,90 (M+H), *Rt* 2.608 min. HPLC *Rt* 11,069min. (Sunfire C18) e 12,111min. (XBridge fenila C18), 97,8% de pureza.

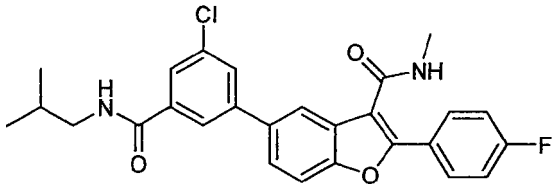


2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-il)benzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas de 2 mL foram adicionados dioxana (2 mL), água (0,200 mL), (S-Phos) diciclo-hexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina, (1,912 mg, 4,66 µmols), 5-(4-cloro-3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,0126 g, 0,023 mmol), fosfato de potássio tribásico (0,020 g, 0,093 mmol), acetato de

paládio(II) (1,046 mg, 4,66 µmols) e ácido fenilborônico (8,52 mg, 0,070 mmol). O frasco foi tampado, desgaseificado, recebeu fluxo de N_2 e aquecido no micro-ondas por 10 minutos a 150° C. O produto bruto foi absorvido em solução 1:1 de DMF/acetonitrila e purificado através de uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/TFA a 0,1%/água onde solvente A era acetonitrila a 10%/ H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters-Atlantis OBD 19 x 100mm 5µm em um gradiente de B a 50-100% e a taxa de Fluxo de 25 mL/min. durante 10 minutos com uma retenção de 10 minutos. O produto purificado foi evaporado até secar da noite para o dia em um Savant Termo SPEEDVAC® para dar um rendimento de 73% de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)bifenil-4-il) benzofuran-3-carboxamida. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC

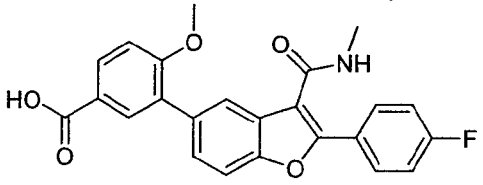
a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,54 (s, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 7,15 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 6 H), 7,43 - 7,50 (m, 3 H), 7,51 - 7,55 (m, 3 H), 7,69 - 7,72 (m, 1 H), 7,72 - 7,76 (m, 1 H), 7,80 (d, *J* = 1,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 7,93, 1,83 Hz, 1 H), 7,96 - 8,02 (m, 3 H), 8,10 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 583,03 (M+H), *Rt* 2,811 min. HPLC *Rt* 11,683min. (Sunfire C18) e 12,609min. (XBridge fenila C18), 99% de pureza.



5-(3-Cloro-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de fundo redondo de 250mL foram adicionados ácido 3-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (3,62 g, 8,55 mmols), 2-metilpropan-1-amina (1,274 mL, 12,83 mmols), *N*-etil-*N,N*-di-isopropilamina (2,98 mL, 17,10 mmols) e 3 eq. de HATU, hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V), (9,75 g, 25,7 mmols)) junto com 114mL de DMF. A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de separação, diluída com 300 mL de diclorometano e lavada com 100 mL de HCl a 1N, água e salmoura. Após secar em sulfato de magnésio, o resíduo bruto foi passado por um tampão de sílica-gel e evaporado para um sólido castanho. O sólido foi triturado com dietil éter, então acetonitrila fria para dar um rendimento de 52% de 5-(4-cloro-3-(isobutilcarbamoil) fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, como um pó amarelo claro. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A

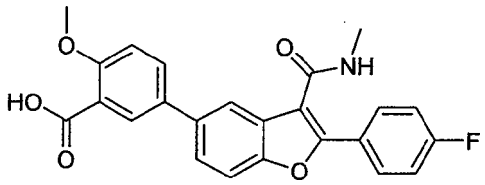
= HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 (d, *J* = 6,41 Hz, 6 H), 1,72 - 1,97 (m, 1 H), 2,87 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H), 3,10 (t, *J* = 6,26 Hz, 2 H), 7,40 (t, *J* = 8,85 Hz, 2 H), 7,59 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 2 H), 7,76 - 7,82 (m, 2 H), 7,90 (s amplo, 1 H), 7,97 - 8,07 (m, 2 H), 8,55 (s amplo, 2 H). LCMS *m/z* 479,04 (M+H), *Rt* 2,658 min. HPLC *Rt* 10,810min. (Sunfire C18) e 12,154min. (XBridge fenila C18), 92% de pureza.



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metoxibenzoico

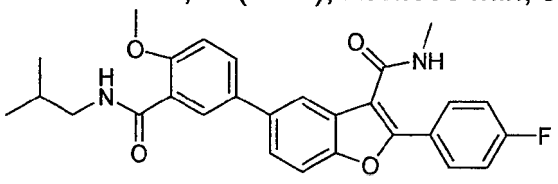
A um tubo vedado de 150mL foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (1,252 g, 3 mmols), ácido 3-borono-4-metoxibenzoico (0,882 g, 4,50 mmols), carbonato de césio (1,466 g, 4,50 mmols), tetracis(trifenil fosfino)paládio(0) (0,069 g, 0,060 mmol), dioxana (18 mL) e água (3,60 mL). O frasco foi vedado e a-

quecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85° C. A mistura de reação foi então filtrada em CELITE® e concentrada a vácuo. HCl 0,5N frio foi então adicionado e a mistura heterogênea foi agitada por 30 minutos. O produto resultante, um sólido branco, foi filtrado, lavado com água e seco da noite para o dia para dar um rendimento quantitativo de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metoxi benzoico que foi usado sem purificação adicional. LCMS *m/z* 420,88 (M+H), *Rt* 2.002 min, 88% de pureza.



Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico

A um tubo vedado de 150mL foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (1,252 g, 3 mmols), ácido 5-borono-2-metoxibenzoico (0,882 g, 4,50 mmols), carbonato de césio (1,466 g, 4,50 mmols), tetracis(trifenil fosfino)paládio(0) (0,069 g, 0,060 mmol), dioxana (18 mL) e água (3,60 mL). O frasco foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85° C. A mistura de reação foi filtrada em CELITE® e concentrada a vácuo. HCl frio a 0,5N foi então adicionado e a mistura heterogênea foi agitada por 30 minutos. O produto resultante, um sólido branco, foi filtrado, lavado com água e seco da noite para o dia para dar um rendimento quantitativo de ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxi benzoico que foi usado sem purificação adicional. LCMS *m/z* 420,92 (M+H), *Rt* 2.003 min, 87% de pureza.

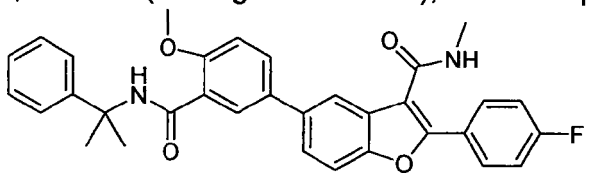


2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-metoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco contendo ácido (5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico (378,5 mg, 0,902 mmol))

foram adicionados DMF (5 mL), *N*,-etil-*N,N*-di-isopropilamina (0,786 mL, 4,51 mmols), 2-metilpropan-1-amina (0,448 mL, 4,51 mmols), e HATU, hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (1029 mg, 2,71 mmols)). O frasco foi tampado e a solução agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O produto bruto foi diluído com acetato de etila, lavado com HCl a 0,5M e extraído. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. A mistura de reação bruta foi absorvida em acetonitrila, filtrada e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA onde solvente A era acetonitrila a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de Fluxo de 25 mL/min durante 10 minutos com uma retenção de 10 minutos.O produto purificado foi concentrado a vácuo para dar 38% de rendimento de 2-(4-fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-metoxifenil)-N-metilbenzo-furan-3-carboxamida como um sólido branco. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna

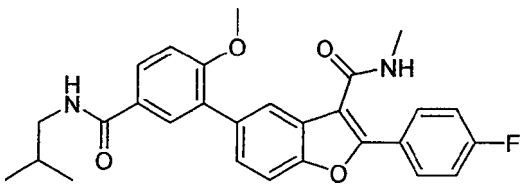
LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, acetona-d_6) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,41 Hz, 6 H), 1,92 - 1,96 (m, 1 H), 3,01 (d, *J* = 4,27 Hz, 3 H), 3,30 (t, *J* = 6,26 Hz, 2 H), 4,09 (s, 3 H), 7,23 - 7,39 (m, 3 H), 7,61 (s amplo, 1 H), 7,69 (s, 2 H), 7,84 (dd, *J* = 8,39, 1,98 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,13 (dd, *J* = 7,93, 5,49 Hz, 3 H), 8,39 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 475,15 (M+H), *Rt* 2,452 min. HPLC *Rt* 10,648min. (Sunfire C18) e 12,301min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco contendo ácido (5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico (61 mg, 0,145 mmol)) foram adicionados DMF (2 mL), *N*,-etil-*N,N*-di-isopropilamina (0,050 mL, 0,29 mmol), cumilamina (39,3mg, 0,291 mmol) e finalmente TBTU, tetrafluorborato de o-benzotriazol-1-il-*N,N,N',N'*-tetrametilurônio (140 mg, 0,436 mmol)). O frasco foi tampado e a solução agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O produto bruto foi diluído com acetato de etila, lavado com HCl a 1M e extraído. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. A mistura de reação bruta foi absorvida em acetonitrila, filtrada e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA onde o solvente A era acetonitrila a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 25 mL/min durante 10 minutos com retenção de 10 minutos. O produto puri-

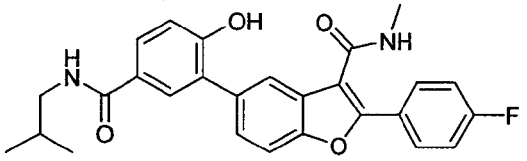
ficado foi concentrado a vácuo para dar um rendimento de 42% de 2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,69 - 1,88 (m, 6 H), 2,99 (s, 3 H), 4,09 (s, 3 H), 7,20 - 7,32 (m, 4 H), 7,36 (t, *J* = 7,63 Hz, 2 H), 7,52 (d, *J* = 8,24 Hz, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 7,79 - 7,89 (m, 2 H), 7,96 (t, *J* = 6,10 Hz, 2 H), 8,12 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 537,13 (M+H), *Rt* 2,705 min. HPLC *Rt* 11,563min. (Sunfire C18) e 12,876min. (XBridge fenila C18), 93% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-metoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de fundo redondo de 100mL foram adicionados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metoxibenzoico (1258 mg, 3 mmols), DMF (40mL), 2-metilpropan-1-amina (447 µL, 4,50 mmols), *N*-etil-*N,N*-di-isopropilamina (1,1 mL, 6,00 mmols), e finalmente HATU, hexafluorfosfatode (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (3422 mg, 9,00 mmols)). A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O produto bruto foi diluído com acetato de etila, lavado com HCl a 1M e extraído. A camada orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada. O resíduo foi carregado em coluna BIOTAGE® a 40M e purificado usando uma BIOTAGE® Horizon com 2200mL de metanol a 0-6% em DCM). O produto foi concentrado a vácuo, então triturado com acetonitrila fria para dar um rendimento de 60% de 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-metoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido amarelo claro. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a

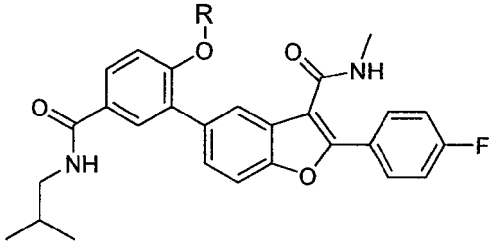
5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,89 - 1,07 (m, 6 H), 1,96 (dt, *J* =13,43, 6,71 Hz, 1 H), 2,97 (s, 3 H), 3,22 (d, *J* = 6,10 Hz, 2 H), 3,80 - 3,98 (m, 3 H), 7,19 (d, *J* = 9,46 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,52 - 7,57 (m, 1 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,96 - 8,02 (m, 2 H), 8,46 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 475,02 (M+H), *Rt* 2,290 min. HPLC *Rt* 14.374min. (Sunfire C18) e 15,689min. (XBridge fenila C18), 95% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

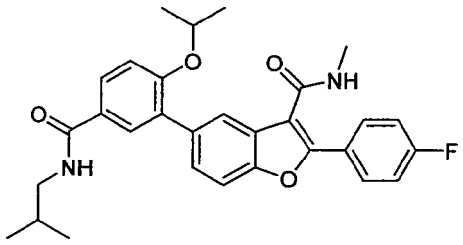
A um frasco de 250mL vedado foram adicionados tolueno (150 mL), 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-metoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,187 g, 2,50 mmols) e finalmente, sob uma corrente uniforme de N_2, complexo de tribrometo de boro-sulfeto de metila (8,76 g, 28,0 mmolses) foi rapidamente adicionado. O tubo foi vedado e aquecido para 100° C em um banho de óleo por 30 horas. A mistura de reação bruta foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada, lavada com hexano úmido, então dietil éter e seca da noite para o dia sob vácuo para dar um rendimento de 96% de um sólido castanho. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX500. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna

Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, DMF-d_7) δ ppm 0,92 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H), 1,86 - 1,97 (m, 1 H), 2,94 - 2,98 (m, 3 H), 3,17 - 3,23 (m, 2 H), 7,19 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,42 (t, *J* = 9,00 Hz, 2 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 8,39, 2,29 Hz, 1 H), 8,06 - 8,14 (m, 3 H), 8,37 - 8,46 (m, 2 H). LCMS *m/z* 461,95 (M+H), *Rt* 2,033 min. HPLC *Rt* 8,929min. (Sunfire C18) e 11,454min. (XBridge fenila C18), 96% de pureza.



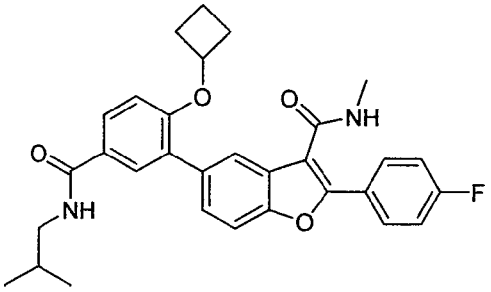
Procedimento geral: A um frasco de 2 dram foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (46,0 mg, 0,1 mmol), DMF (2 mL) e 1,5 equivalente (0,15mmol) ou de trietil amina ou carbonato de potássio e 1,5 equivalente (0,15mmol) de

brometo de alquila. Os frascos foram vedados e agitados a 22-70° C em um banho seco. Quando do término da reação, os produtos brutos foram concentrados, diluídos com 2mL de acetonitrila e purificados usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1%, onde o solvente A era acetonitrila a 10%/ H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 4,6 x 100mm em um gradiente de B a 30-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 10 minutos. Os produtos desejados foram evaporados até secar em um Savant SPEEDVAC® da noite para o dia obtendo rendimento de 25-60% do éter desejado como pós brancos.



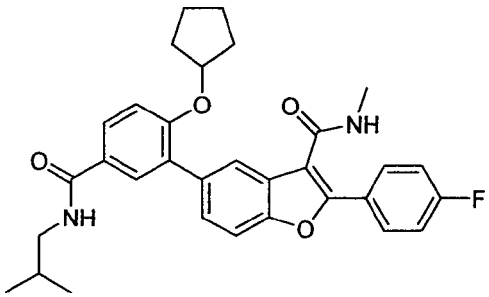
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-isopropoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,00 (d, *J* = 6,71 Hz, 6 H), 1,32 (d, *J* = 6,10 Hz, 6 H), 1,87 - 2,05 (m, 1 H), 2,98 (s, 3 H), 3,22 (d, *J* = 7,02 Hz, 2 H), 4,64 - 4,79 (m, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 2 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,85 (dd, *J* = 8,55, 2,44 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,90 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H). LCMS *m/z* 503,12 (M+H), *Rt* 2,368 min. HPLC *Rt* 10,789min. (Sunfire C18) e 12,428min. (XBridge fenila C18), 98,7% de pureza.



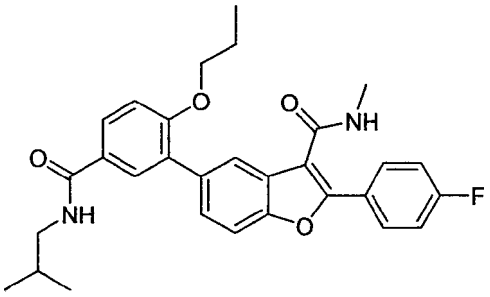
5-(2-(Ciclobutiloxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,99 (d, *J* = 6,41 Hz, 6 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,83 - 1,91 (m, 1 H), 1,92 - 2,00 (m, 1 H), 2,08 - 2,20 (m, 2 H), 2,45 - 2,56 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 3,22 (d, *J* = 6,71 Hz, 2 H), 4,80 - 4,84 (m, 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,28 (t, *J* = 8,55 Hz, 2 H), 7,58 - 7,66 (m, 2 H), 7,83 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,86 - 7,92 (m, 2 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H). LCMS *m/z* 515,21 (M+H), *Rt* 2,613 min. HPLC *Rt* 11.161min. (Sunfire C18) e 12.693min. (XBridge fenila C18), 97% de pureza.



5-(2-(Ciclopentiloxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

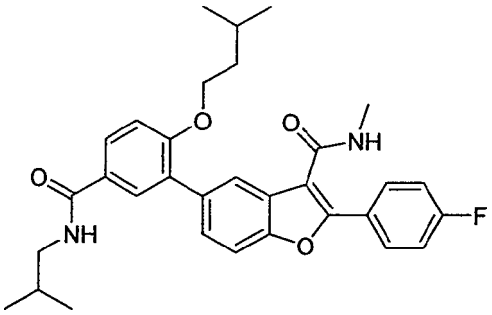
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,63 - 1,82 (m, 4 H), 1,83 - 2,08 (m, 5 H), 3,02 (s, 3 H), 3,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 5,02 (ddd, *J* = 5,21, 2,89, 2,70 Hz, 1 H), 7,21 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 7,58 - 7,69 (m, 2 H), 7,88 (dd, *J* = 8,53, 2,51 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 1,25 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 7,99 - 8,06 (m, 2 H). LCMS *m/z* 529,16 (M+H), *Rt* 2.685 min. HPLC *Rt* 12.879min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-propoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

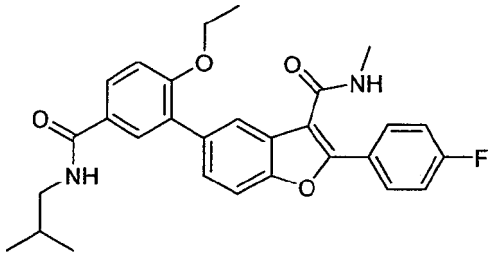
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (m, 9 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 1,93 - 2,10 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 3,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,11 (t, *J* = 6,15 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,59 -

7,72 (m, 2 H), 7,88 - 7,98 (m, 3 H), 7,98 - 8,08 (m, 2 H). LCMS *m/z* 503,14 (M+H), *Rt* 2,548 min. HPLC *Rt* 12,554min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.



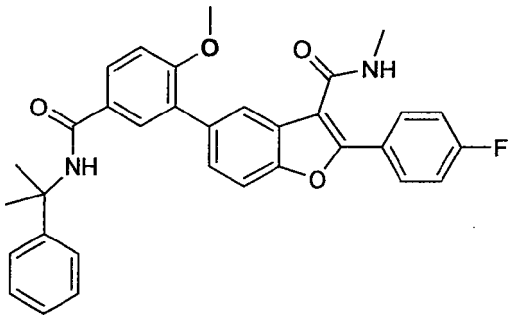
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(isopentiloxi)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 6 H), 1,04 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,69 (q, *J* = 6,53 Hz, 2 H), 1,83 (ddd, *J* = 13,61, 6,71, 6,53 Hz, 1 H), 2,01 (dt, *J* = 13,74, 6,81 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,18 (t, *J* = 6,27 Hz, 2 H), 7,22 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 2 H), 7,56 - 7,72 (m, 2 H), 7,86 - 7,98 (m, 3 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H). LCMS *m/z* 531,16 (M+H), *Rt* 2,791 min. HPLC *Rt* 13,122min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-etoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

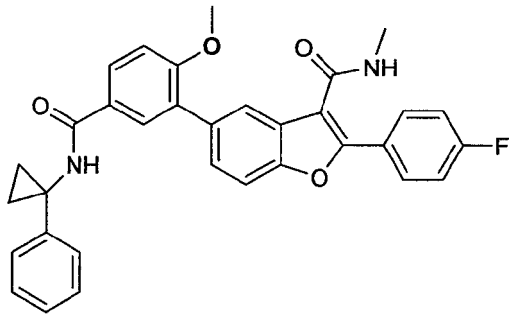
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (d, *J* = 6,53 Hz, 6 H), 1,42 (t, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 1,90 - 2,11 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 3,27 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 4,22 (q, *J* = 6,78 Hz, 2 H), 7,18 - 7,24 (m, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,64 - 7,67 (m, 2 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 7,93 - 7,96 (m, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 2 H). LCMS *m/z* 489,15 (M+H), *Rt* 2,432 min. HPLC *Rt* 10,571min. (Sunfire C18) e 12,193min. (XBridge fenila C18), 93% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-metóxi-5-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um RBF de 50 mL foram adicionados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metoxibenzoico (433,9 mg, 1,035 mmol), DMF (15 mL), 2-fenilpropan-2-amina (210 mg, 1,552 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,360 mL, 2,069 mmols) e finalmente HATU, hexafluorfosfatode 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V) (1180 mg, 3,10 mmols)). A mistura foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura resultante foi diluída com diclorometano, lavada com HCl a 0,5M, então salmoura e seca em $MgSO_4$. A solução foi concentrada para dar um óleo castanho. O produto bruto foi absorvido em 10mL de acetonitrila e purificado usado uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10%/ acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30 x 100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min. Durante 8 minutos com retenção de 12 minutos para dar um rendimento de 80% de produto como um pó branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Wa-

ters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. Todos os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. LCMS *m/z* 537,18 (M+H), *Rt* 2,492 min. HPLC *Rt* 10,694 min. (Sunfire C18), 99,6% pureza e 12.230 min. (XBridge fenila C18), 99,6% de pureza. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,82 (s, 6 H), 3,01 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,40 (m, 4 H), 7,50 (d, *J* = 7,53 Hz, 2 H), 7,57 - 7,67 (m, 2 H), 7,85 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H), 7,89 - 7,95 (m, 2 H), 7,98 - 8,09 (m, 2 H).

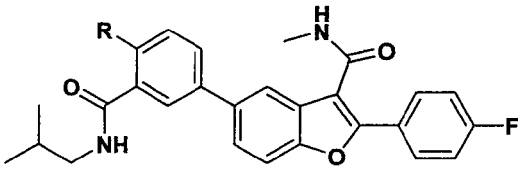


2-(4-Fluorfenil)-5-(2-metóxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um RBF de 50mL foram adicionados ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metoxibenzoico (433,9 mg, 1,035 mmol), DMF (15 mL), 1-fenilciclopropan- amina, HCl (214 mg, 1,259 mmol), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,438 mL, 2,52 mmols, e finalmente HATU, hexafluorfosfatode 2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio

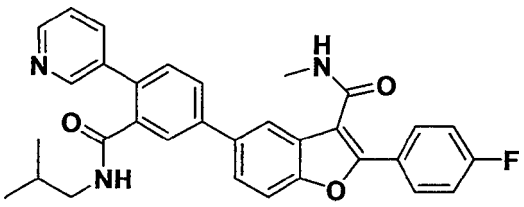
(V) (1180 mg, 3,10 mmols)). A mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com HCl a 0,5M, então salmoura e seca em $MgSO_4$. A solução foi concentrada para dar um óleo castanho. O produto foi absorvido em 10mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / H_2O a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10%/ acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30 x 100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 12 minutos para dar um rendimento de 77% de produto como um pó branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando um LC analítica Shimadzu a 220 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. Todos os espectros de RMN foram registrados em

temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. LCMS *m/z* 535,16 (M+H), *Rt* 2,373 min. HPLC *Rt* 10.314 min. (Sunfire C18), 95,78% pureza e 12,230 min. (XBridge fenila C18), 99,6% de pureza. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,40 (dd, *J* = 7,03, 2,01 Hz, 4 H), 3,01 (s, 3 H), 3,94 (s, 3 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,38 (m, 6 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,85 (d, *J* = 1,51 Hz, 1 H), 7,94 - 8,05 (m, 4 H).



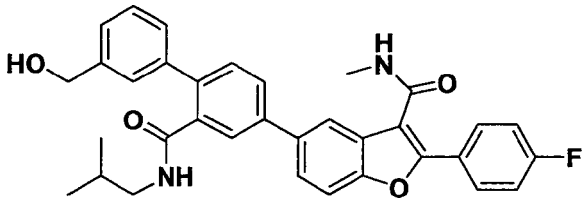
Procedimento geral: A um frasco de micro-ondas BIOTAGE® (2-5 mL) foram adicionados 5-(4-cloro-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,075 mmol, 1 eq.) em 1,4-Dioxana seca (I mL) junto com o ácido boronico desejado (0,150 mmol, 2 eq.), fosfato de potássio, tribásico (0,300 mmol, 52,3 mg) em água (0,2 mL), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxifenil-3-il)fosfina (S-Phos) (6,16 mg, 0,015 mmol) e finalmente acetato de paládio(II) (3,37 mg, 0,015 mmol) em 1,4-dioxana (0,5 mL). O frasco recebeu fluxo de nitrogênio, então tampado e posto em um micro-ondas BIOTAGE® por 10 minutos a 150° C. O solvente foi removido em um Termo/Savant SPEEDVAC® e os produtos brutos foram dissolvidos em DMF (1,8 mL) e purificados através de HPLC preparativa empregando um sistema de HPLC Prep DIONEX® equipado com um detector de ELS (*Evaporative Light Scattering (Difração de Luz Evaporativa)*). Uma coluna PHENOME-NEX® Gemini 5µm C18 21,2 x 250mm foi usada com acetonitrila/HPLC de grau água/acetato de amôino a 20 mM onde o solvente A era HPLC de grau água com acetato de amônio a 20 mM e o solvente B era acetonitrila a 100% em um gradiente de B a 30-95% em 23,5 minutos com retenção de 2,5 minutos a 20 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma Waters ZQ com espectrômetro de massa ESCi com uma coluna SUPELCO® Ascentis 2,7 µm C18 4,6 x 50mm empregando acetonitrila/HPLC de grau água/ácido trifluoracético a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 5%, HPLC a 95% de grau água com ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era acetonitrila a 95%, HPLC a 5% de grau água com ácido trifluoracético a

0,1% em um gradiente de 10-95% de B em 8 minutos com retenção de 1 minuto em 2mL/minuto. Os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro de fluxo Varian 400 MHz. Mudanças químicas foram relatadas em ppm com relação ao solvente de DMSO-d_6/$CDCl_3$ usado.



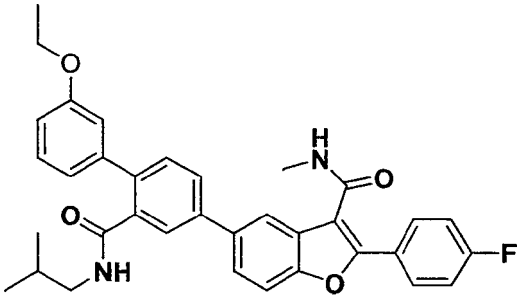
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(piridin-3-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 522,19 (M+H), *Rt* 3,21 min, 100% de pureza.



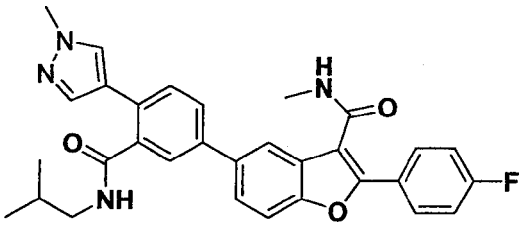
2-(4-Fluorfenil)-5-(3'-(hidroximetil)-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,76 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,68 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 2,81 - 3,00 (m, 4 H), 7,07 - 7,18 (m, 1 H), 7,22 (t, *J* = 7,47 Hz, 1 H), 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,39 (s, 1 H), 7,48 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 7,72 (s amplo, 2 H), 7,80 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,01 (dd, *J* = 7,47, 5,42 Hz, 2 H), 8,22 (s, 2 H), 8,46 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 551,23 (M+H), *Rt* 4,23 min, 100% de pureza.



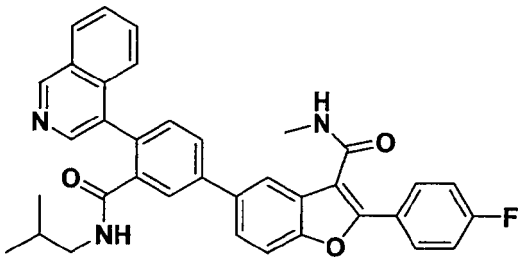
5-(3'-Etóxi-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 565,24 (M+H), *Rt* 5,28 min, 93,4% pureza.



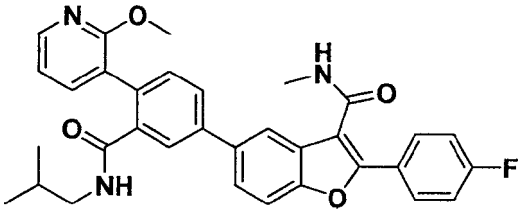
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,82 - 1,99 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,89 - 3,00 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 7,15 - 7,25 (m, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,62 - 7,82 (m, 5 H), 7,93 (d, *J* = 12,89 Hz, 1 H), 8,02 - 8,12 (m, 1 H), 8,36 - 8,45 (m, 1 H), 8,53 (d, 1 H). LCMS *m/z* 525,21 (M+H), *Rt* 4,00 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(isoquinolin-4-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

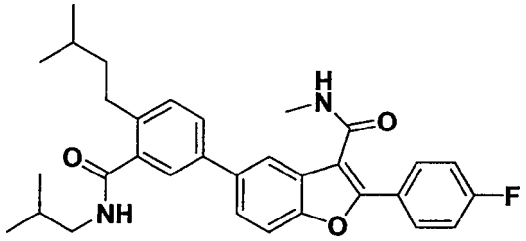
^{1}H RMN δ ppm 0,64 (d, *J* = 6,44 Hz, 6 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,93 - 3,02 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,40 (t, *J* = 8,79 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,75 (s amplo, 2 H), 7,81 - 7,90 (m, 1 H), 7,95 - 8,03 (m, 2 H), 8,08 (s amplo, 2 H), 8,18 - 8,25 (m, 1 H), 8,31 - 8,37 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,55 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 572,22 (M+H), *Rt* 3,49 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metilbenzo-furan-3-carboxamida

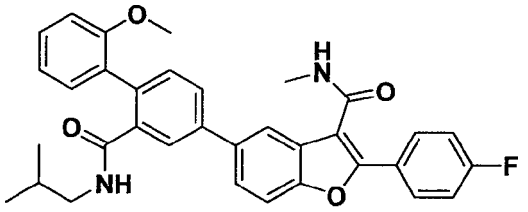
^{1}H RMN δ ppm 0,88 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,96 (d, *J* = 4,69 Hz, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 7,04 - 7,13 (m, 1 H),

7,21 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J* = 8,05 Hz, 1 H), 7,48 (d, *J* = 8,49 Hz, 1 H), 7,67 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,82 (s, 2 H), 7,88 (s amplo, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,06 - 8,12 (m, 1 H), 8,18 (d, *J* = 4,98 Hz, 1 H), 8,54 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 552,21 (M+H), *Rt* 4,56 min, 90,5% de pureza.



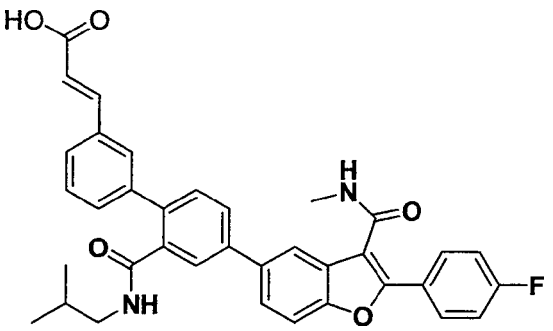
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(isobutilcarbamoil)-4'-isopentilbifenil-4-il)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,99 (dd, *J* = 12,74, 6,59 Hz, 9 H), 1,23 - 1,37 (m, 3 H), 1,59 - 1,70 (m, 1 H), 1,88 - 2,00 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,76 - 2,87 (m, 2 H), 2,91 - 2,99 (m, 2 H), 3,10 - 3,20 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,29 (t, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 8,05 Hz, 2 H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (dd, *J* = 16,26, 8,05 Hz, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 8,01 - 8,11 (m, 2 H), 8,44 (s amplo, 1 H), 8,52 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 515,26 (M+H), *Rt* 5,63 min, 100% de pureza.



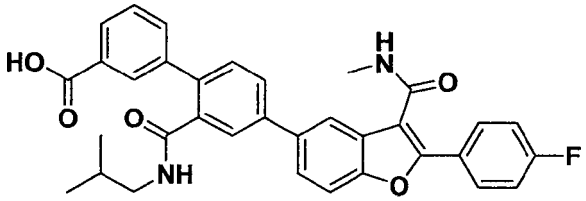
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(isobutilcarbamoil)-2'-metoxibifenil-4-il)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,85 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,96 (d, *J* = 4,39 Hz, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 6,99 - 7,09 (m, 1 H), 7,21 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,29 (t, *J* = 7,62 Hz, 2 H), 7,34 - 7,46 (m, 3 H), 7,76 - 7,88 (m, 3 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,09 (dd, *J* = 7,76, 6,00 Hz, 2 H), 8,54 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 551,22 (M+H), *Rt* 5,07 min, 93,7% de pureza.



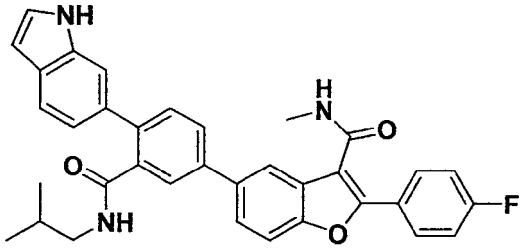
Ácido (*E*)-3-(4'-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2'-(isobutilcarbamoil)bifenil-3-il)acrílico

^{1}H RMN δ ppm 0,81 (d, *J* = 6,44 Hz, 6 H), 1,65 - 1,77 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,96 (d, *J* = 4,39 Hz, 2 H), 6,55 (d, *J* = 15,82 Hz, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,33 (m, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8,49 Hz, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H), 7,61 (d, *J* = 8,20 Hz, 1 H), 7,67 (s amplo, 1 H), 7,73 (s amplo, 1 H), 7,80 (s amplo, 2 H), 7,90 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 1 H), 8,36 (s amplo, 1 H), 8,53 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 591,23 (M+H), *Rt* 4,37 min, 100% de pureza.



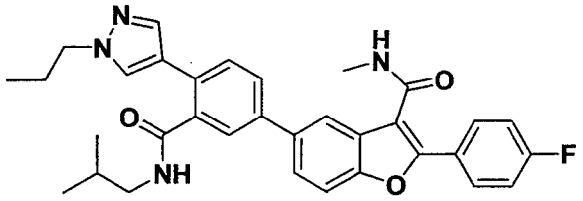
Ácido 4'-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2'-(isobutilcarbamoil)bifenil-3-carboxílico

^{1}H RMN δ ppm 0,80 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,96 (d, *J* = 4,69 Hz, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 2 H), 7,50 - 7,62 (m, 2 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,76 - 7,84 (m, 2 H), 7,90 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 1 H), 8,04 - 8,14 (m, 2 H), 8,32 - 8,37 (m, 1 H), 8,55 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 565,22 (M+H), *Rt* 4,22 min, 100% de pureza.



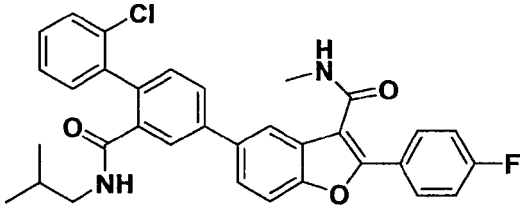
5-(4-(1*H*-Indol-6-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 560,23 (M+H), *Rt* 4,90 min, 97,2% de pureza.



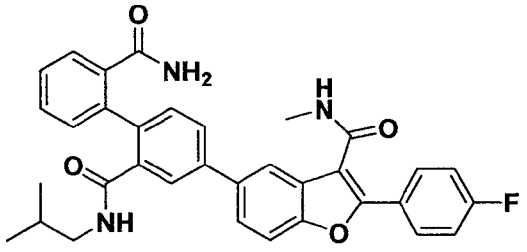
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(1-propil-1H-pirazol-4-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 553,25 (M+H), *Rt* 4,49 min, 96% de pureza.



5-(2'-Cloro-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

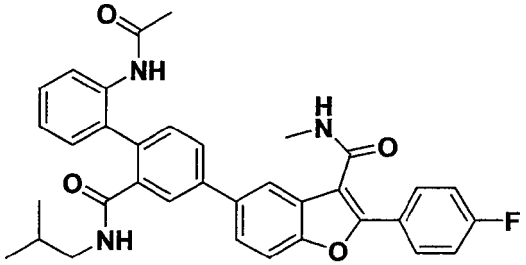
^{1}H RMN δ ppm 0,85 (d, *J* = 6,44 Hz, 6 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,93 - 2,97 (m, 2 H), 7,06 (s amplo, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,47 (m, 4 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 1 H), 7,98 - 8,13 (m, 2 H), 8,21 - 8,27 (m, 1 H), 8,53 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 556,19 (M+H), *Rt* 5,28 min,100% de pureza.



4-(2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-*N*2-isobutilbifenil-2,2'-dicarboxamida

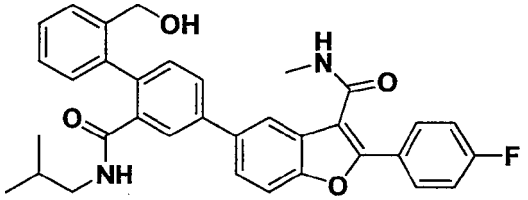
^{1}H RMN δ ppm 0,69 (d, *J* = 6,44 Hz, 6 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,92 - 2,97 (m, 2 H), 7,13 - 7,23 (m, 2 H), 7,23 - 7,33 (m, 2 H), 7,39 (t, *J* = 8,64 Hz, 1 H), 7,43 - 7,51 (m, 2 H), 7,61 (d, *J* = 4,69 Hz, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,08 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 8,13 - 8,18 (m, 1 H), 8,51 (s amplo, 1 H), 8,65 (s amplo, 1 H). LCMS

m/z 564,24 (M+H), *Rt* 4,07 min, 98,9% de pureza.



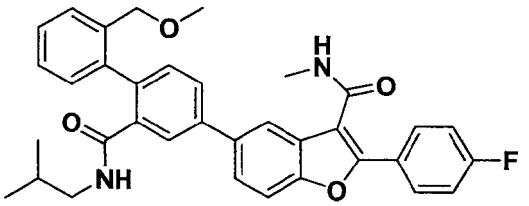
5-(2'-Acetamido-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,50 - 0,73 (m, 6 H), 1,33 - 1,50 (m, 1 H), 1,90 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,92 - 2,97 (m, 2 H), 7,20 (t, *J* = 7,91 Hz, 3 H), 7,25 - 7,44 (m, 6 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 1 H), 8,04 - 8,11 (m, 1 H), 8,24 (s amplo, 1 H), 8,52 (s amplo, 1 H, 9,89 - 9,96 (m, 1 H). LCMS *m/z* 578,24 (M+H), *Rt* 4,26 min, 93,5% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2'-(hidroximetil)-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

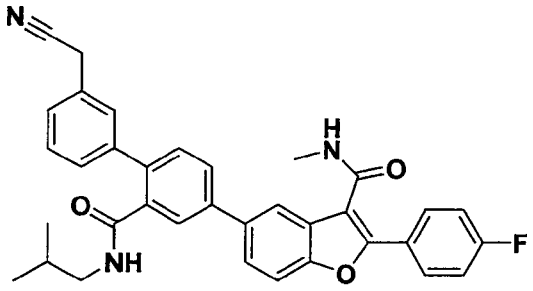
^{1}H RMN δ ppm 0,71 (d, *J* = 5,27 Hz, 6 H), 1,45 - 1,57 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,90 (s amplo, 2 H), 2,96 (d, *J* = 4,69 Hz, 2 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,25 - 7,35 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 3 H), 7,56 (d, *J* = 7,32 Hz, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,83 - 7,89 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 8,09 (dd, *J* = 8,64, 5,42 Hz, 2 H), 8,52 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 551,22 (M+H), *Rt* 4,58 min, 96% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(isobutilcarbamoil)-2'-(metoximetil)bifenil-4-il)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

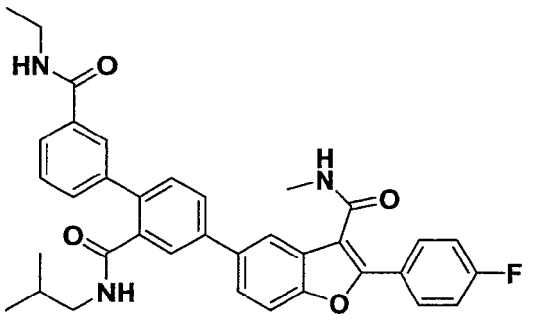
^{1}H RMN δ ppm 0,64 - 0,79 (m, 6 H), 1,47 - 1,59 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,86 - 2,93 (m, 2 H), 2,93 - 2,99 (m, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 7,15 - 7,25 (m,

2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,33 - 7,44 (m, 4 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,87 (s amplo, 2 H), 8,02 (s amplo, 1 H), 8,05 - 8,12 (m, 1 H), 8,53 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 565,22 (M+H), *Rt* 5,30 min, 100% de pureza.



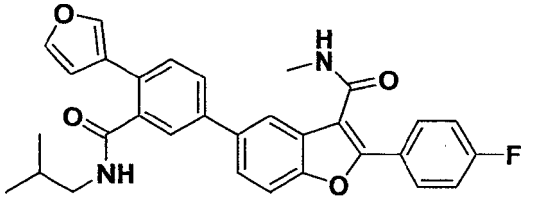
5-(3'-(Cianometil)-2-(isobutilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,83 (d, *J* = 6,44 Hz, 6 H), 1,67 - 1,81 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,96 (d, *J* = 4,39 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,35 - 7,44 (m, 2 H), 7,48 (d, *J* = 5,27 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J* = 7,91 Hz, 1 H), 7,80 (s amplo, 2 H), 7,90 (d, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,04 - 8,13 (m, 2 H), 8,35 (s amplo, 1 H), 8,54 (d, *J* = 3,81 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 560,23 (M+H), *Rt* 4,67 min, 91,5% de pureza.



*N*3'-Etil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-*N*2-isobutilbifenil-2,3'-dicarboxamida

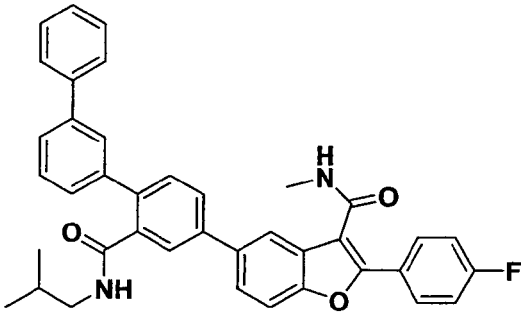
LCMS *m/z* 592,26 (M+H), *Rt* 4,28 min, 94,1% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-(furan-3-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

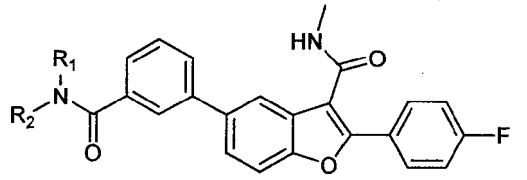
^{1}H RMN δ ppm 0,86 - 1,03 (m, 6 H), 1,80 - 1,94 (m, 1 H), 2,37 (s,

3 H), 2,92 - 3,00 (m, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 7,15 - 7,24 (m, 2 H), 7,28 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 7,35 - 7,42 (m, 1 H), 7,69 (t, *J* = 7,91 Hz, 2 H), 7,73 - 7,85 (m, 3 H), 7,94 (d, *J* = 19,33 Hz, 1 H), 8,04 - 8,12 (m, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 1 H), 8,53 (d, 1 H). LCMS *m/z* 511,17 (M+H), *Rt* 4,69 min, 86,5% de pureza.

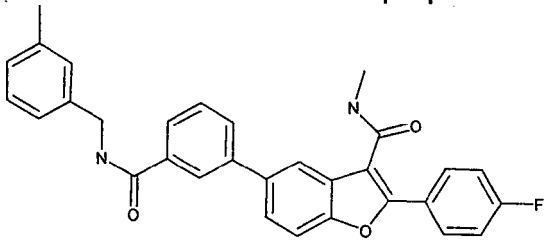


3'-Fenil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-*N*2-isobutilbifenil-2,3'-dicarboxamida

^{1}H RMN δ ppm 0,75 (d, *J* = 6,74 Hz, 6 H), 1,59 - 1,72 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,94 - 2,98 (m, 2 H), 7,15 - 7,24 (m, 3 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,34 - 7,47 (m, 4 H), 7,49 - 7,58 (m, 2 H), 7,63 - 7,74 (m, 2 H), 7,75 - 7,83 (m, 3 H), 7,89 (s amplo, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 8,07 (s amplo, 1 H), 8,54 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 597,27 (M+H), *Rt* 5,74 min, 80% de pureza.



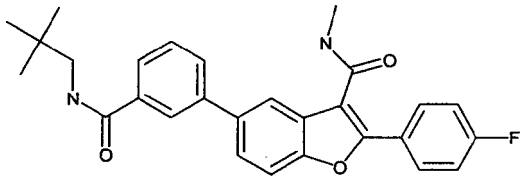
Os procedimentos gerais (para formações de amida) abaixo pertencem aos procedimentos experimentais. Alguns dos compostos foram feitos com escalas diferentes dos ácidos. O ácido (0,075 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em DMF seco e seguido por adição de HATU (0,090 mmol, 1,2 eq.) e DIPEA (0,225 mmol, 3,0 eq.). A solução foi agitada por 2 minutos e adicionada em amina (0,090 mmol, 1,2 eq.) em temperatura ambiente. A mistura foi agitada 14 h e purificada através de HPLC preparativa.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(3-

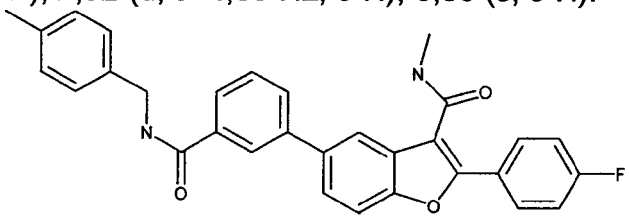
metilbenzilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 9,15 (1 H, t, J=5,86 Hz), 8,48 (1 H, d, J=4,69 Hz), 8,27 (2 H, d, J=4,69 Hz), 8,00 - 8,08 (1 H, m), 7,92 - 7,97 (2 H, m), 7,89 (1 H, d, J=7,62 Hz), 7,77 (2 H, s), 7,61 (1 H, t, J=7,62 Hz), 7,37 (2 H, t, J=8,50 Hz), 7,24 (1 H, t, J=7,32 Hz), 7,14 - 7,22 (2 H, m), 7,08 (1 H, d, J=7,03 Hz), 4,54 (2 H, d, J=5,86 Hz), 2,92 (3 H, d, J=4,10 Hz), 2,34 (3 H, s).



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(neopentilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 8,44 - 8,51 (m, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,02 - 8,07 (m, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 7,88 (t, J=7,32 Hz, 2 H), 7,77 (s, 2 H), 7,59 (t, J=7,62 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=8,50 Hz, 2 H), 3,20 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 2,92 (d, J=4,69 Hz, 3 H), 0,98 (s, 9 H).



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(3-(4-metilbenzilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 9,14 (t, J=5,86 Hz, 1 H), 8,48 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,01 - 8,06 (m, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,93 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,89 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,77 (s, 2 H), 7,61 (t, J=7,62 Hz, 1 H), 7,37 (t, J=8,50 Hz, 2 H), 7,27 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 7,16 (d, J=7,62 Hz, 2 H), 4,52 (d, J=5,86 Hz, 2 H), 2,92 (d, J=4,10 Hz, 3 H), 2,30 - 2,35 (m, 3 H).

Pureza de HPLC foi determinada usando um Espectrômetro de Massa Waters LCT com LC analítica de fonte MUX four way a 220 nm empregando acetonitrila e água ou Waters ZQ com espectrômetro de massa ESCi. A = CH_3CN 5:95:Água; B = CH_3CN 95:5:Água; Modificador = NH_4OAc

a 10 mM. Tempo de retenção foi registrado em minutos.

Método Analítico A:

Coluna Waters XTERRA® 2,1x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
4,00	100	1,0
5,00	100	1,0

Método Analítico B:

Coluna: Waters XBridge 2,1x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
4,00	100	1,0
5,00	100	1,0
5,05	100	1,0
6,00	0	1,0

Método Analítico C:

Coluna: Waters XBridge 4,6x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	2,0
8,00	100	2,0
9,00	100	2,0

Método Analítico D:

Coluna: Waters XBridge 4,6x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
8,00	100	1,0
9,00	100	1,0
9,10	100	1,0
1,00	0	10

Método Analítico E:

Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi

Coluna: SUPELCO® Ascentis 4,6x50mm 2,7 um C18

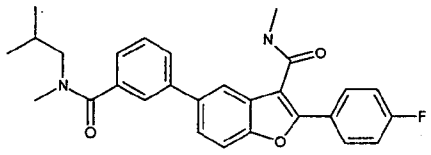
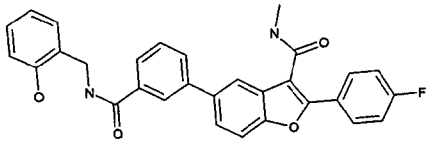
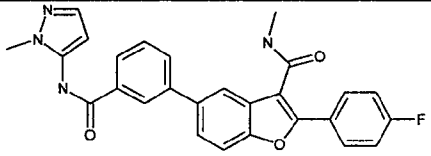
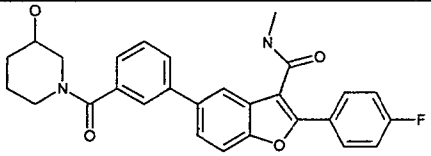
Tempo	% de B	Fluxo
0,00	10	3,00
5,30	95	3,00
6,00	95	3,00
6,20	10	3,00
7,00	10	3,00

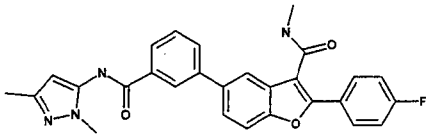
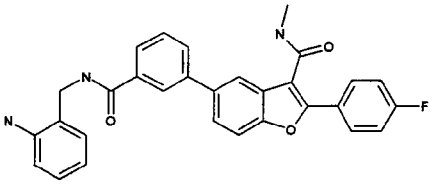
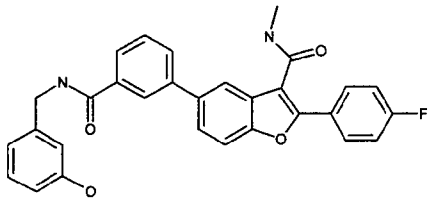
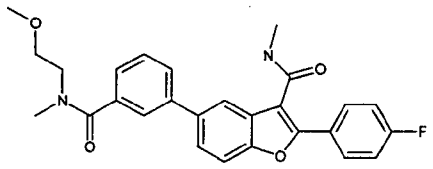
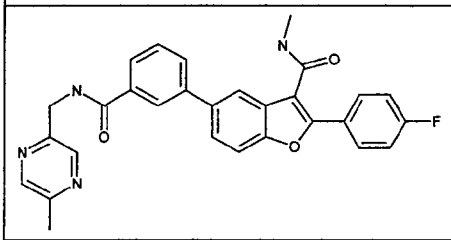
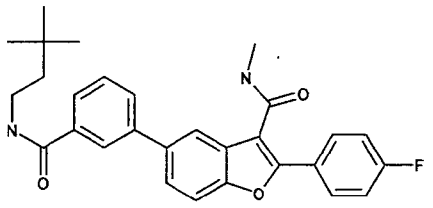
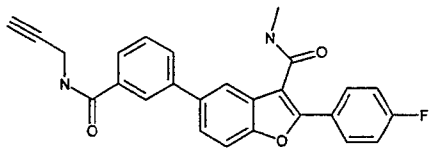
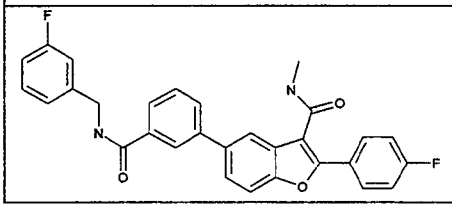
Método Analítico F:

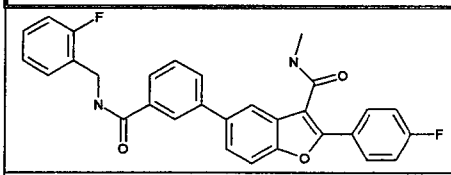
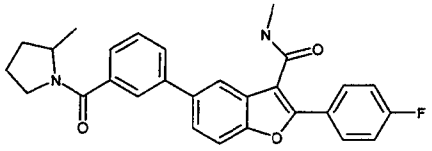
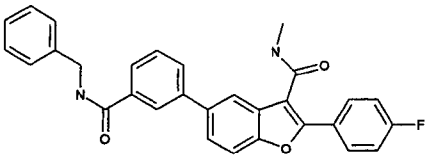
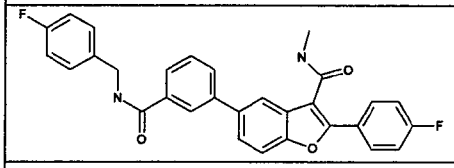
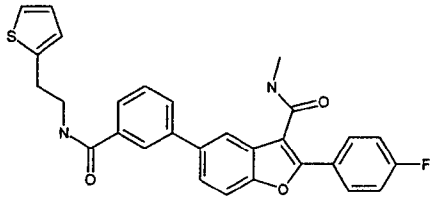
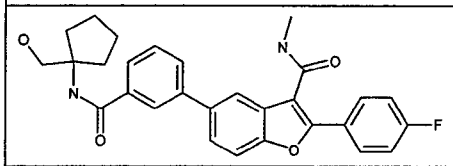
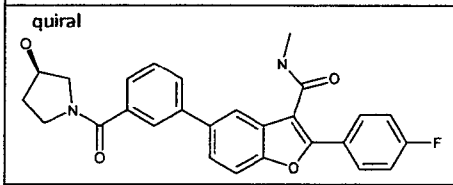
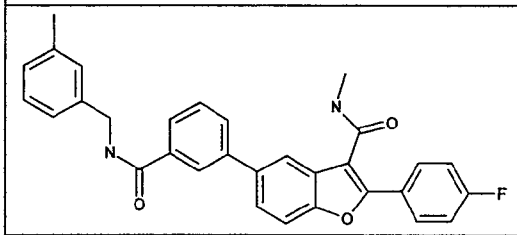
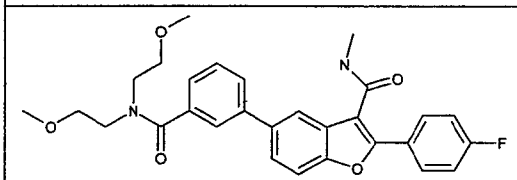
Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi

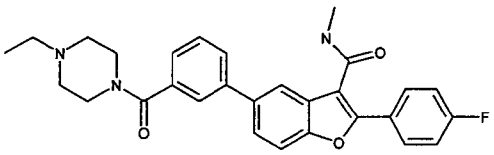
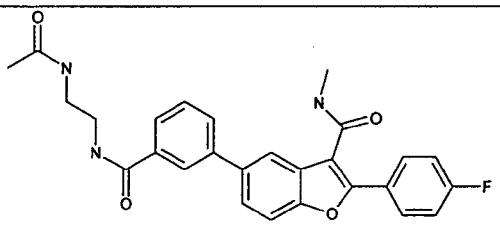
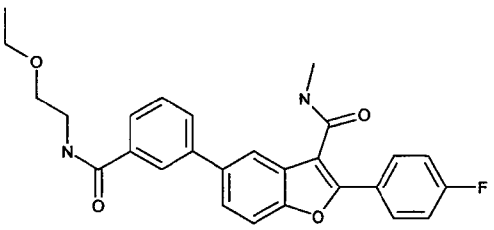
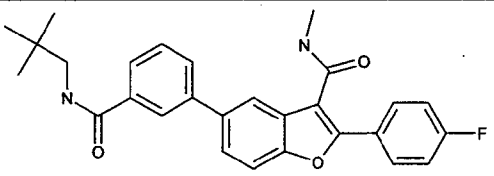
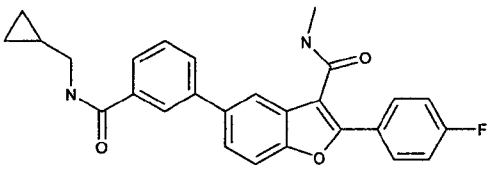
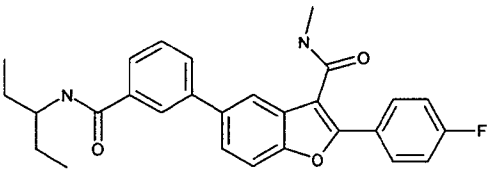
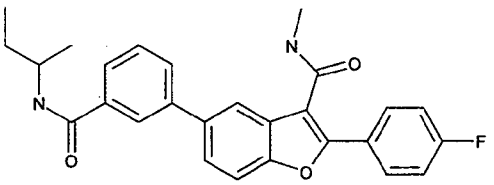
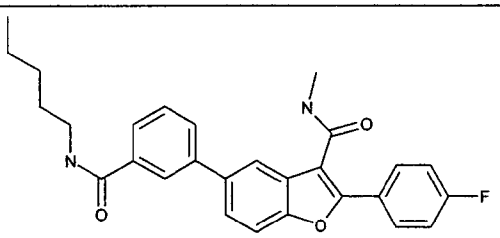
Coluna: PHENOMENEX® Gemini 4,6x150mm 3 um C18

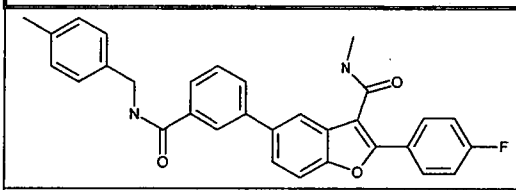
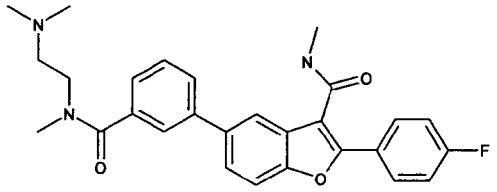
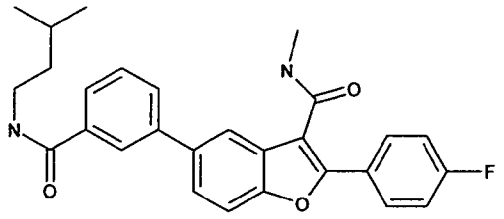
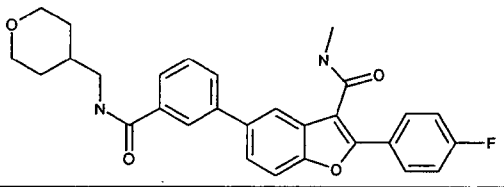
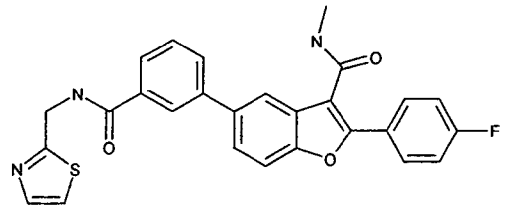
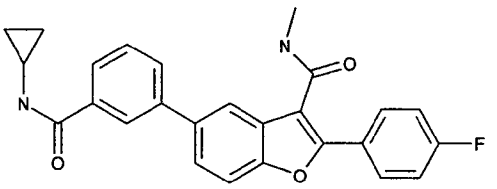
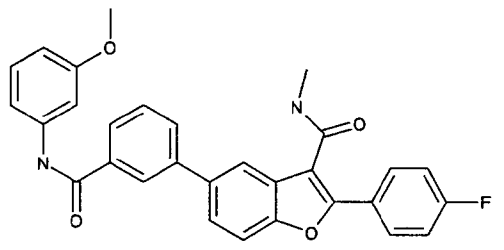
Tempo	% de B	Fluxo
0,00	10	1,0
10,00	95	1,0
13,00	95	1,0
13,50	10	1,0
15,00	10	1,0

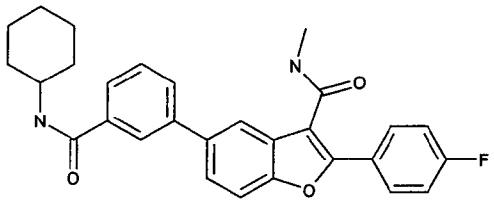
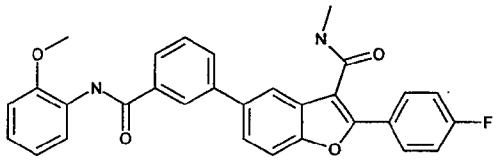
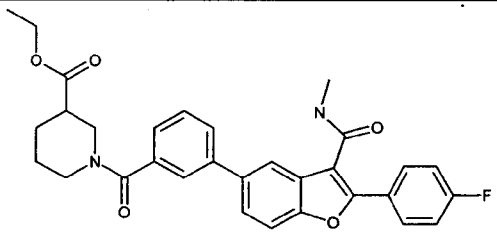
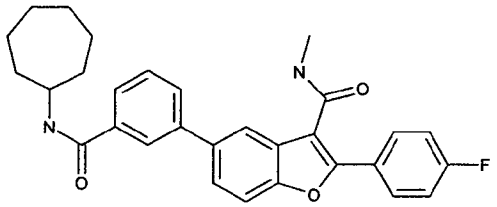
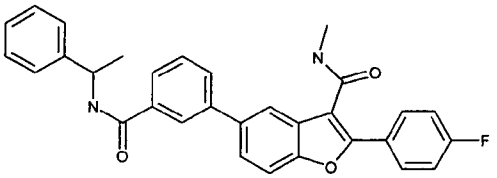
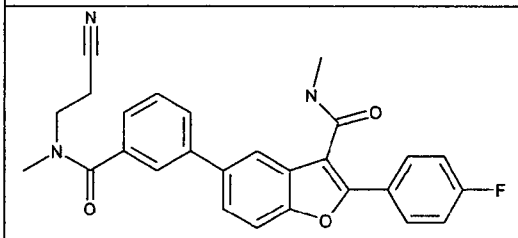
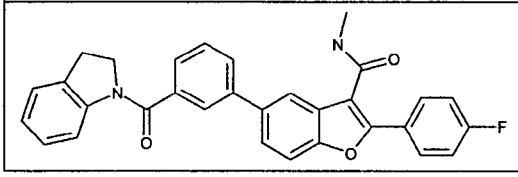
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,81	100	458,93	Método A
	2,75	100	494,89	Método A
	2,38	100	468,9	Método A
	2,22	100	472,91	Método A

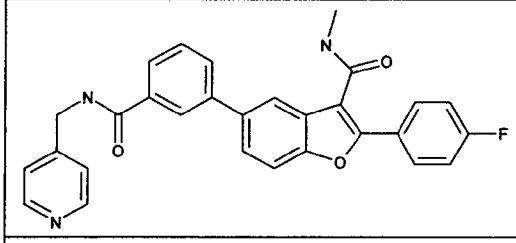
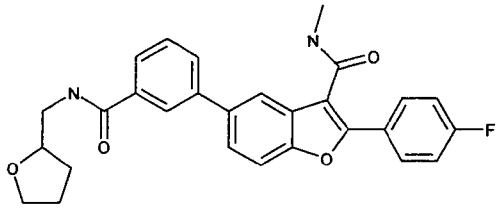
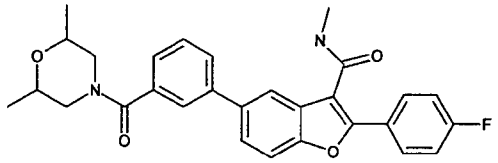
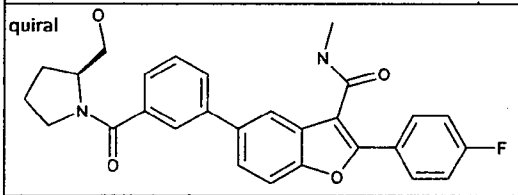
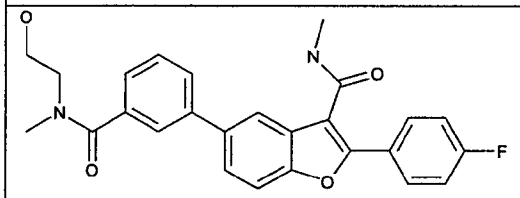
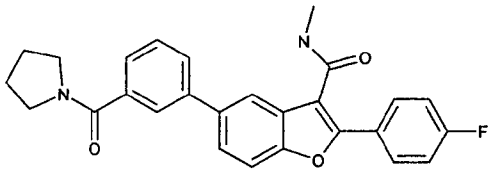
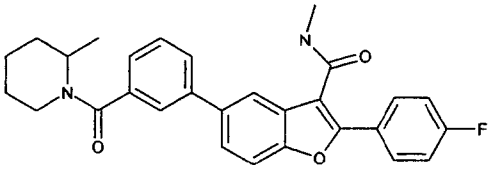
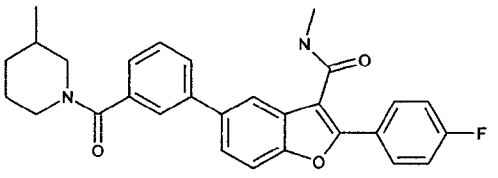
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,46	100	482,9	Método A
	2,68	95,0177	493,92	Método A
	2,5	98,5972	494,9	Método A
	2,42	100	460,91	Método A
	2,34	100	494,9	Método A
	3,05	100	472,96	Método A
	2,48	100	426,91	Método A
	2,86	100	513,92	Método A

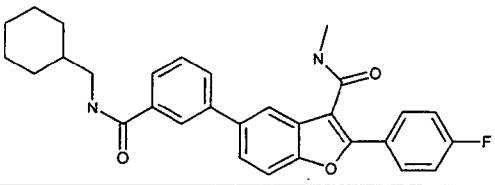
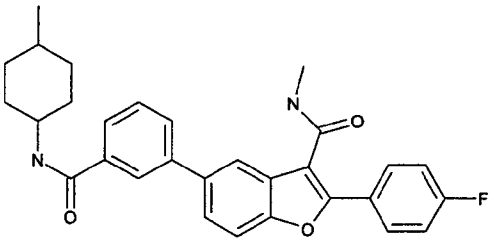
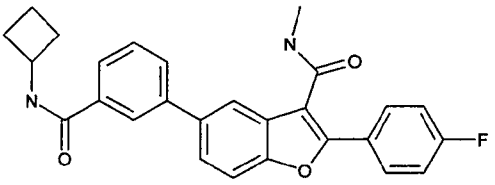
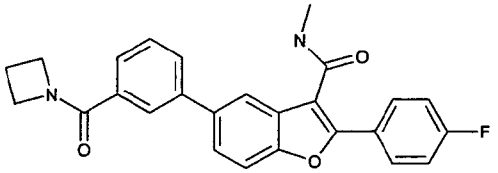
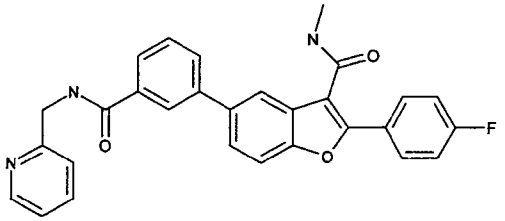
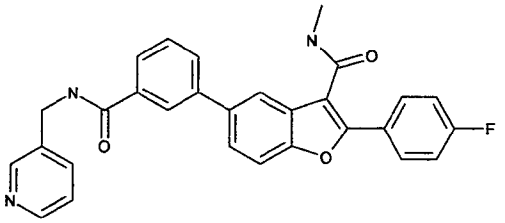
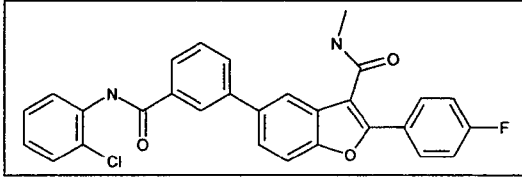
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,89	100	513,91	Método A
	2,69	100	456,95	Método A
	2,8	100	495,94	Método A
	2,84	100	513,93	Método A
	2,85	100	498,9	Método A
	2,56	100	486,94	Método A
quiral 	2,1	100	458,91	Método A
	2,93	100	509,94	Método A
	2,53	100	504,9	Método A

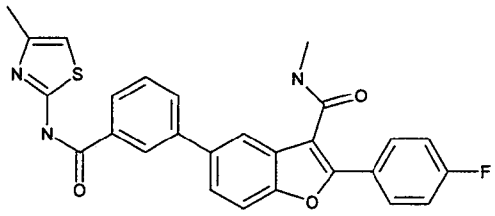
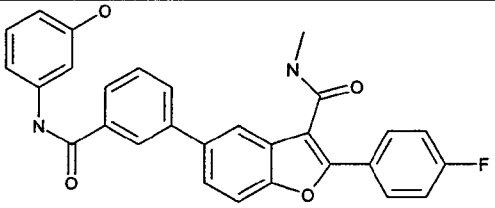
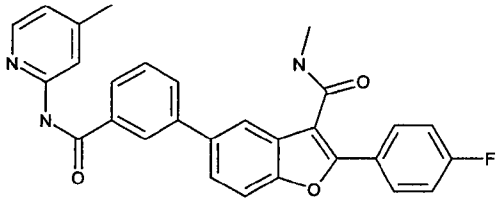
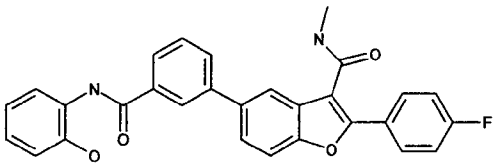
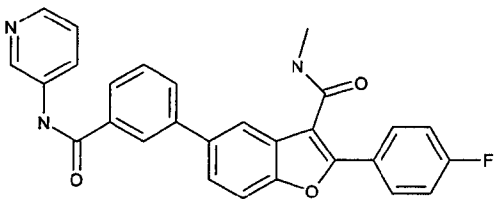
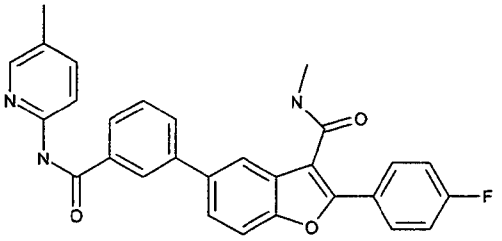
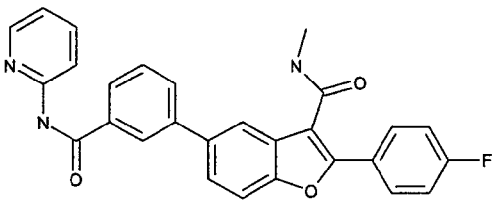
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,23	100	485,92	Método A
	2,11	100	473,91	Método A
	2,51	100	460,92	Método A
	2,89	100	458,94	Método A
	2,62	100	459,94	Método A
	2,85	100	475,95	Método A
	2,72	100	444,94	Método A
	2,91	100	475,95	Método A

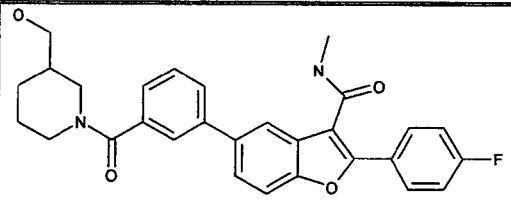
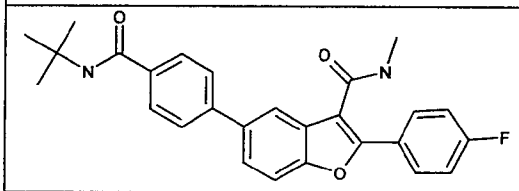
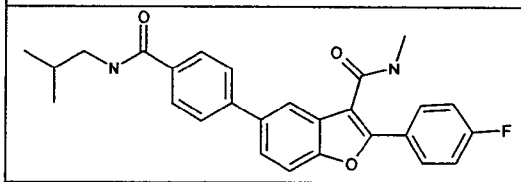
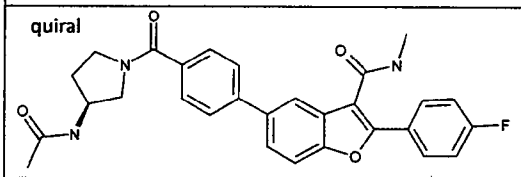
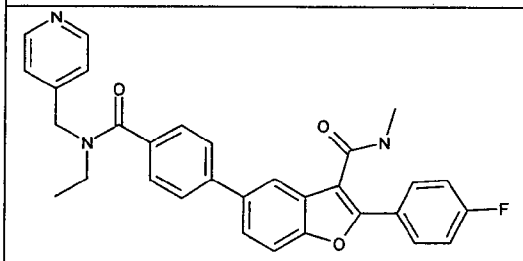
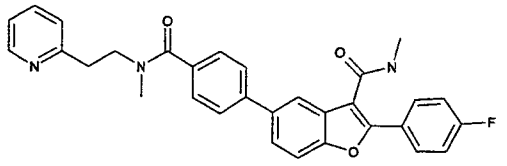
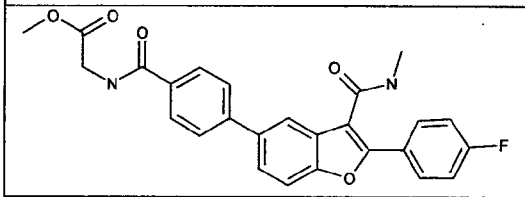
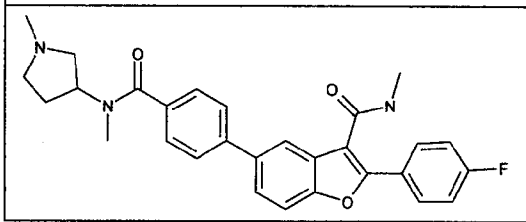
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,97	100	509,93	Método A
	2	100	473,92	Método A
	2,89	100	475,95	Método A
	2,43	100	486,93	Método A
	2,44	100	485,85	Método A
	2,39	100	856,65	Método B
	2,81	96,6226	494,8	Método B

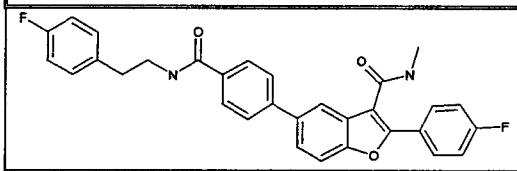
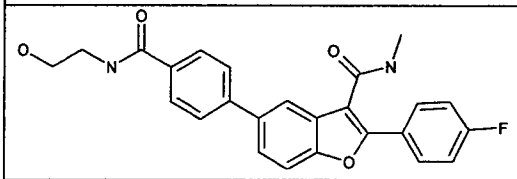
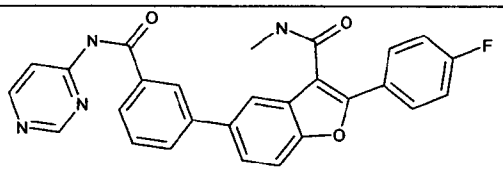
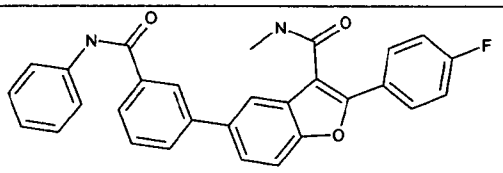
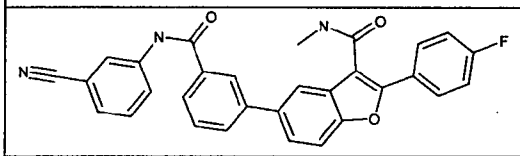
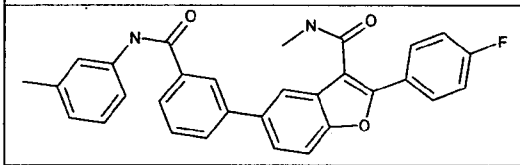
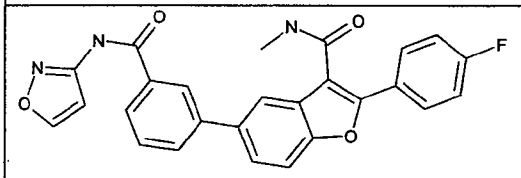
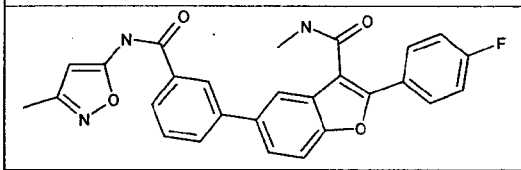
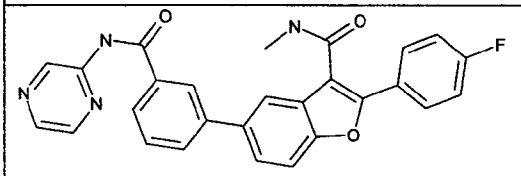
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,75	100	940,66	Método B
	2,89	99,0179	988,56	Método B
	2,7	100	1056,6	Método B
	2,94	89,8624	968,67	Método B
	2,75	100	984,61	Método B
	2,29	100	455,82	Método B
	2,92	98,0936	980,59	Método B

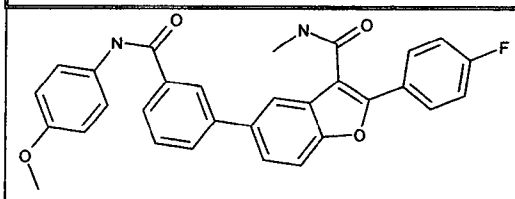
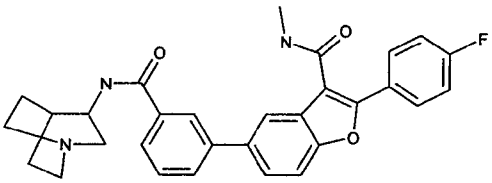
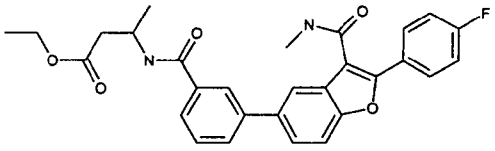
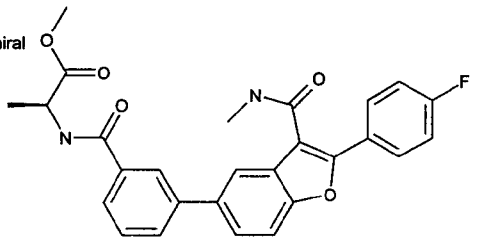
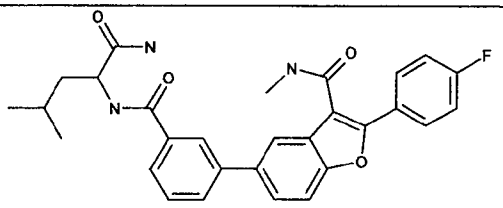
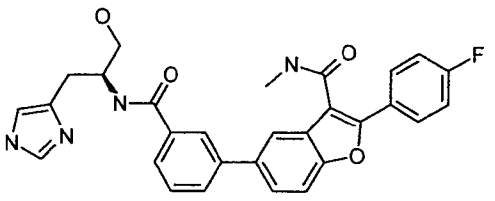
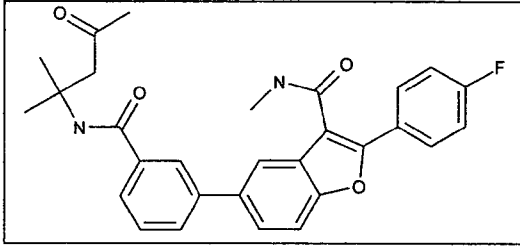
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,32	98,0376	479,8	Método B
	2,35	100	472,83	Método B
	2,56	100	972,64	Método B
	2,26	100	472,83	Método B
	2,06	98,6458	892,65	Método B
	2,43	100	884,66	Método B
	2,81	100	940,69	Método B
	2,82	100	940,7	Método B

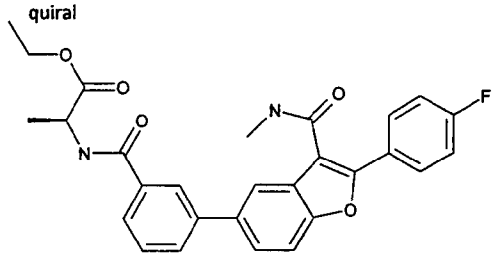
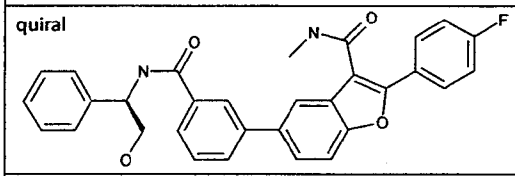
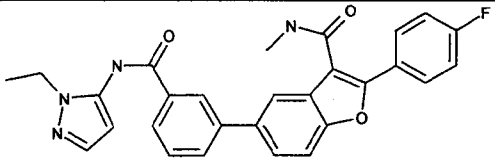
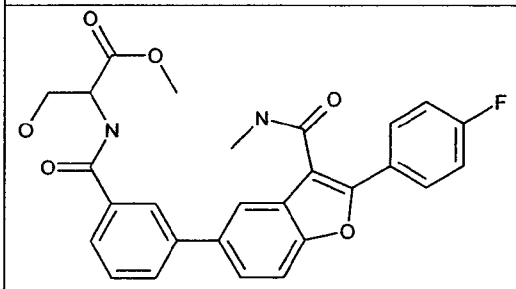
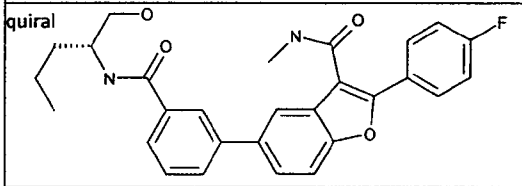
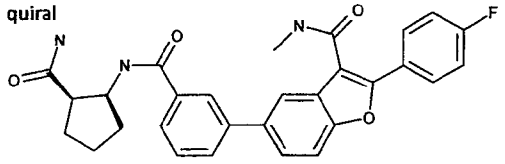
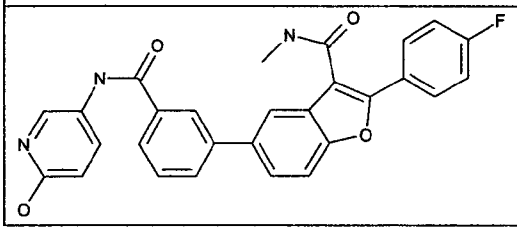
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,93	100	968,72	Método B
	2,95	100	968,7	Método B
	2,6	100	884,67	Método B
	2,35	100	856,66	Método B
	2,34	96,8795	958,6	Método B
	2,26	100	479,81	Método B
	2,82	100	806,66	Método B

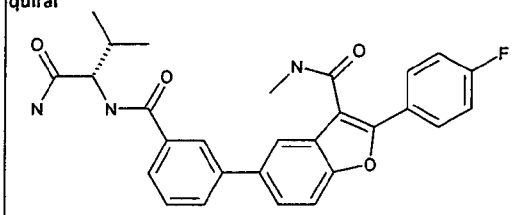
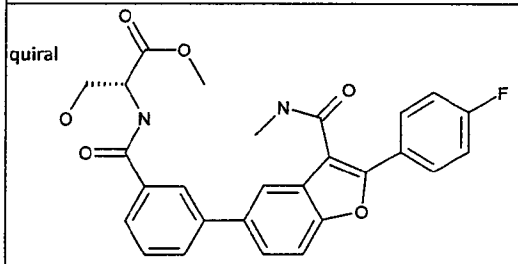
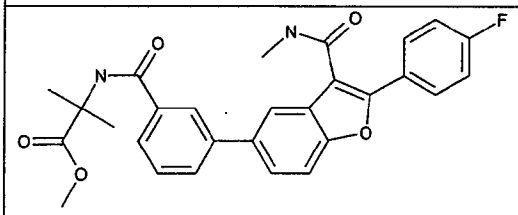
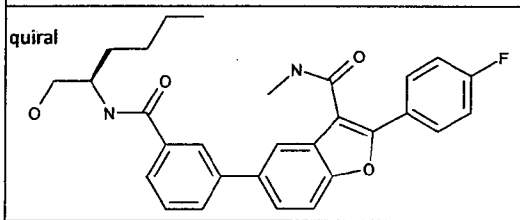
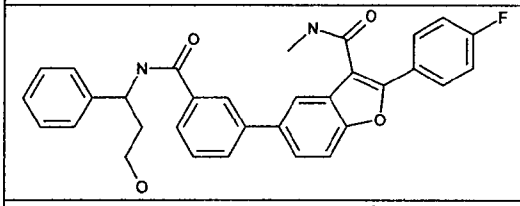
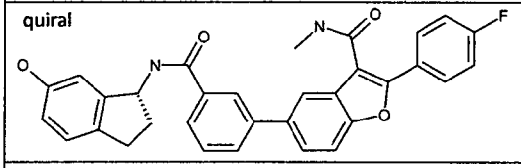
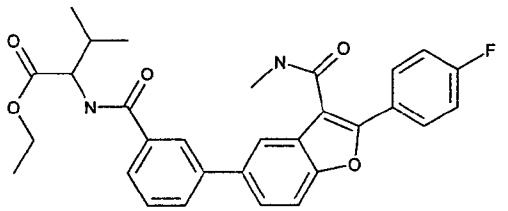
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,75	100	970,55	Método B
	2,48	100	480,8	Método B
	2,77	100	479,81	Método B
	2,7	98,233	480,8	Método B
	2,57	100	465,64	Método B
	2,85	97,8741	958,25	Método B
	2,64	100	930,26	Método B

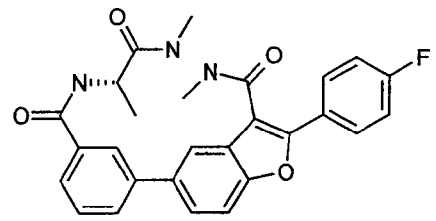
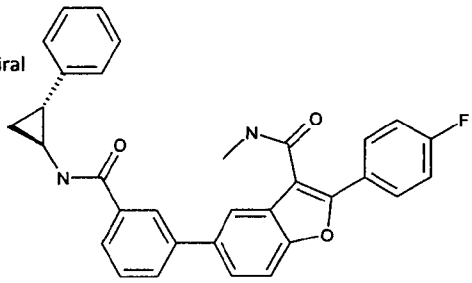
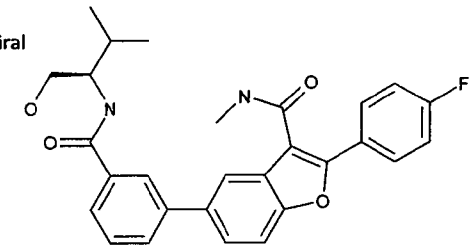
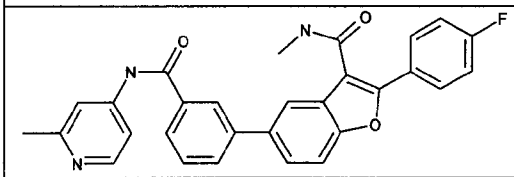
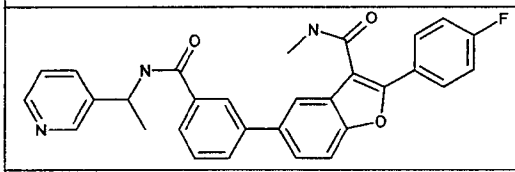
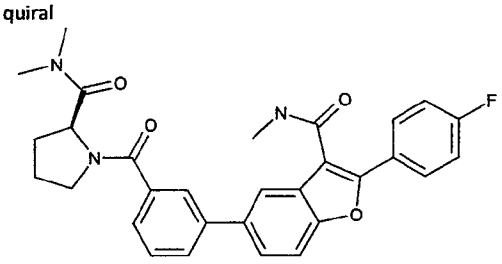
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	2,24	100	972,33	Método B
	5,21	100	444,95	Método C
	4,95	100	444,96	Método C
quiral 	3,74	100	499,93	Método C
	4,54	100	507,94	Método C
	4,37	100	507,93	Método C
	4,32	100	460,91	Método C
	3,68	100	485,94	Método C

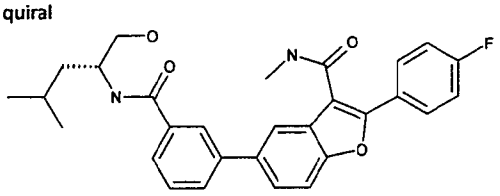
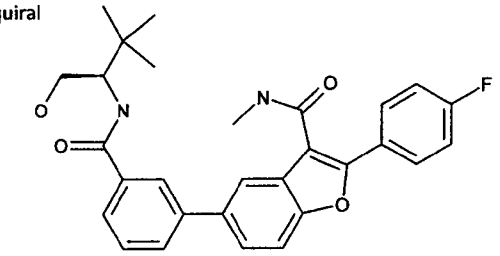
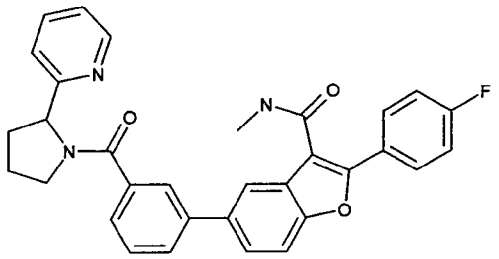
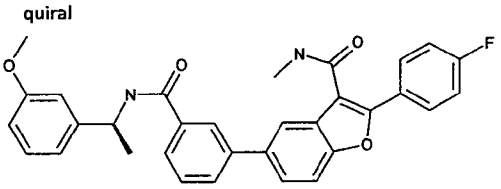
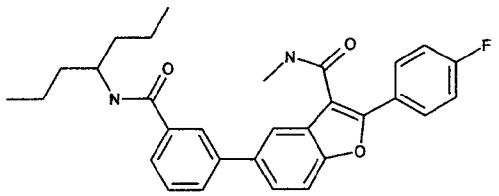
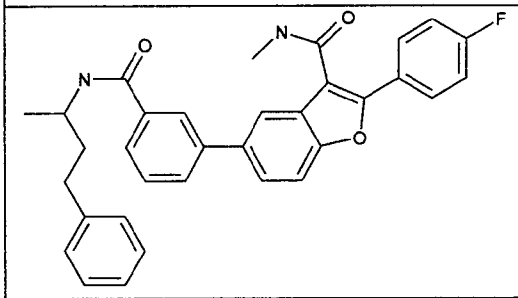
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	5,31	100	510,91	Método C
	3,78	100	432,93	Método C
	4,68	93,1925	466,91	Método D
	5,72	96,6697	464,93	Método D
	5,57	96,8314	489,9	Método D
	5,72	94,0943	478,93	Método D
	4,93	94,4826	455,9	Método D
	5,26	88,6355	469,92	Método D
	4,7	100	466,92	Método D

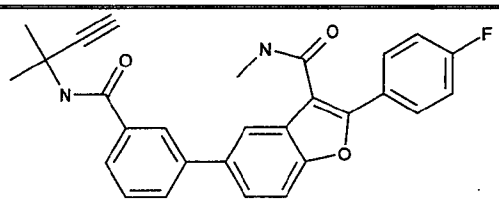
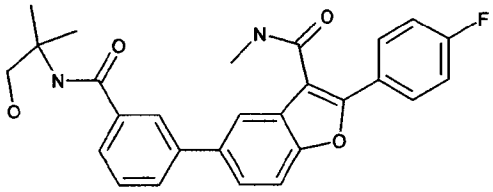
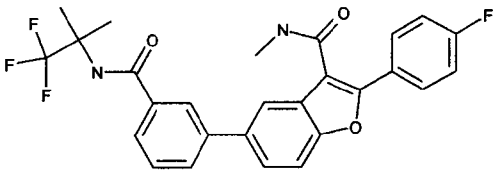
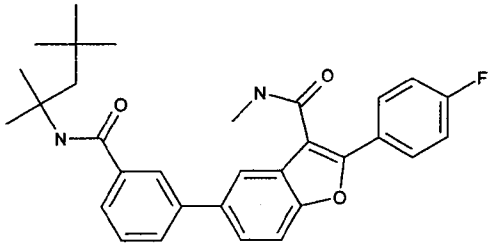
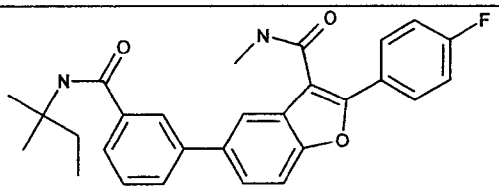
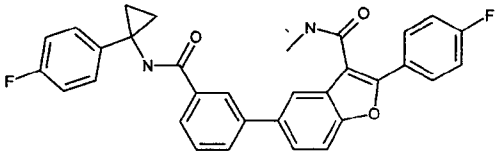
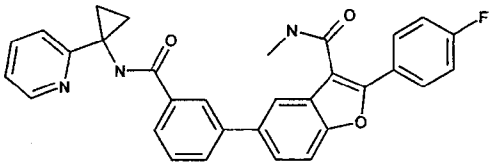
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	5,59	97,7461	494,92	Método D
	4,06	100	497,98	Método D
	5,05	97,6492	502,96	Método D
Chiral 	4,7	100	474,95	Método D
	4,7	100	501,98	Método D
quiral 	3,74	100	512,96	Método D
	5,2	97,5131	486,97	Método D

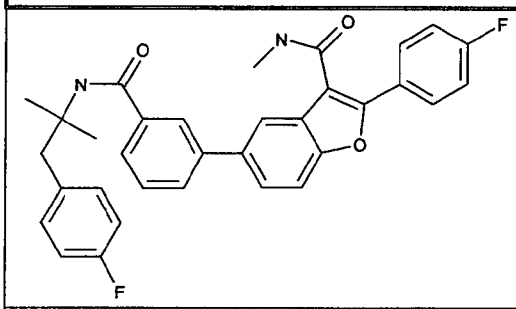
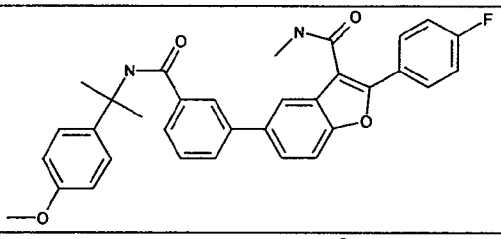
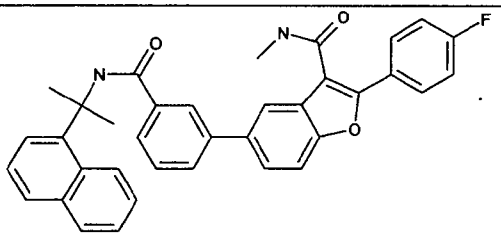
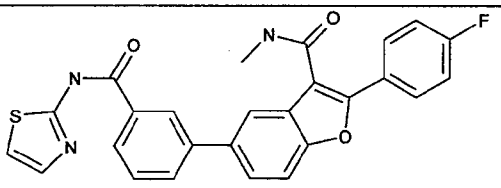
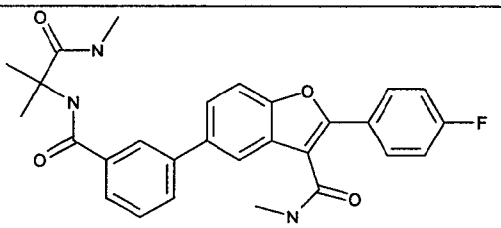
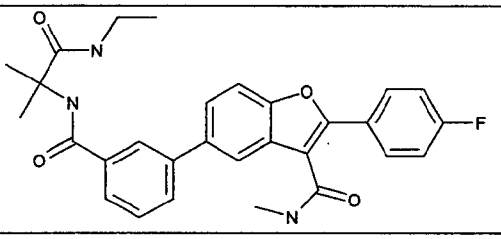
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
quiral 	5,05	100	488,95	Método D
quiral 	4,74	100	508,95	Método D
	4,79	100	482,96	Método D
	4,18	100	490,94	Método D
quiral 	4,8	100	474,98	Método D
quiral 	4,43	100	499,97	Método D
	4,04	95,8428	481,93	Método D

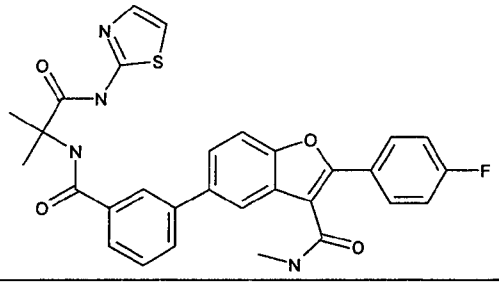
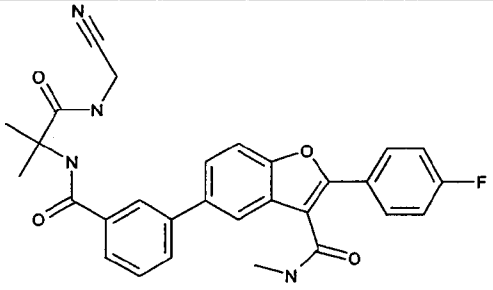
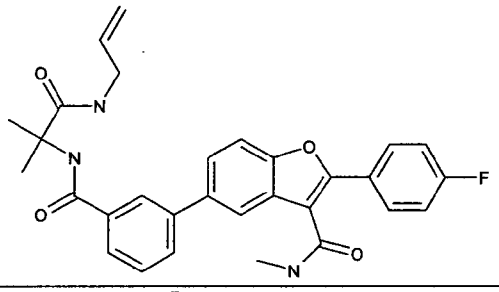
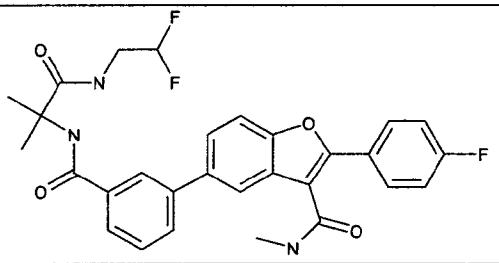
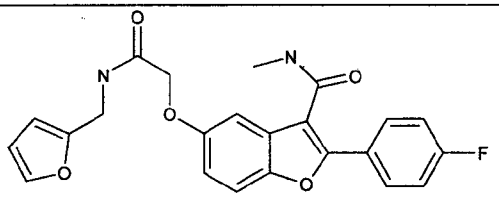
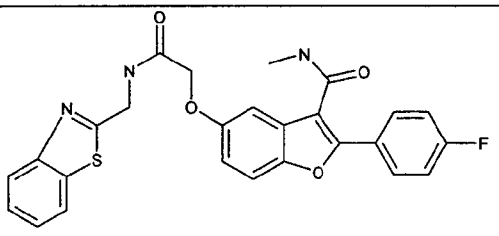
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
quiral 	4,5	93,8873	487,97	Método D
quiral 	4,26	100	490,94	Método D
	4,88	100	488,93	Método D
quiral 	5,11	100	488,97	Método D
	4,81	100	522,93	Método D
quiral 	5,06	100	520,93	Método D
	5,74	100	516,94	Método D

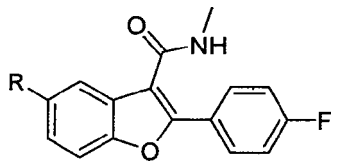
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
quiral 	4,26	100	473,94	Método D
quiral 	5,85	100	504,94	Método D
quiral 	4,69	100	474,96	Método D
	4,74	100	479,92	Método D
	4,71	100	493,93	Método D
quiral 	4,19	100	513,95	Método D

Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
quiral 	5,04	100	488,97	Método D
quiral 	4,97	100	488,96	Método D
	4,7	98,2446	519,93	Método D
quiral 	5,64	100	522,94	Método D
	5,97	100	487	Método D
	6,1	100	520,96	Método D

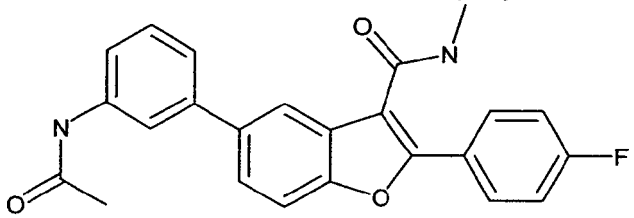
Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	3,168	100	455,14	Método E
	2,754	100	461,15	Método E
	3,53	95,5615	499,12	Método E
	4,061	100	501,23	Método E
	3,539	98,8021	459,19	Método E
	3,496	100	523,18	Método E
	3,008	100	506,17	Método E

Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	3,896	98,8111	539,22	Método E
	3,608	100	537,21	Método E
	3,868	98,488	557,22	Método E
	3,179	100	472,1	Método E
	2,536	100	488,16	Método E
	2,718	100	502,19	Método E

Estrutura	Rt de HPLC	Pureza %	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	3,025	100	557,15	Método E
	2,664	100	513,16	Método E
	2,835	100	514,17	Método E
	2,87	100	538,16	Método E
	8,435	100	423,19	Método F
	8,778	100	490,13	Método F

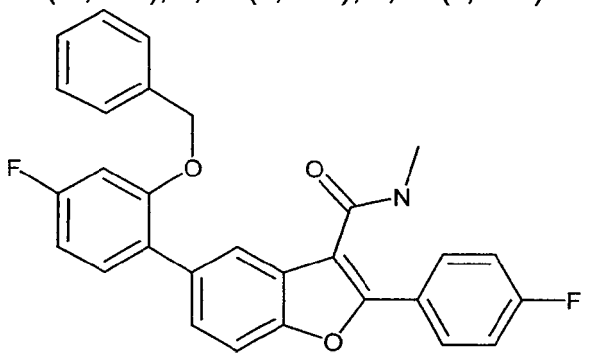


Os procedimentos gerais abaixo pertencem aos procedimentos experimentais. Alguns dos compostos foram feitos com escalas diferentes. Trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (0,100 mmol, 1 eq.) foi dissolvido em 1,4-Dioxana seca (1 mL) e adicionado em frasco de micro-ondas BIOTAGE® (0,5-2 mL) contendo ácido borônico (0,340 mmol, 3,4 eq.). Então Cs_2CO_3 (0,300 mmol, 3 eq.) foi adicionado como um sólido e seguido pela adição de água (0,25 mL). O frasco recebeu fluxo de nitrogênio e $Pd(PPh_3)_4$ foi adicionado. Após o frasco receber novamente fluxo com nitrogênio e ser tampado, ele foi aquecido em um reator de micro-ondas BIOTAGE® a 150° C por 15 minutos. A mistura foi filtrada com um filtro de 0,45 um e seca com um SPEEDVAC®. A amostra foi dissolvida em DMF (1,6 mL) e purificada através de HPLC prep.



5-(3-Acetamidofenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

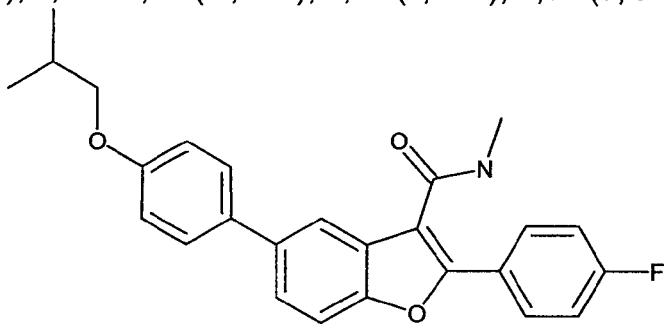
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 10,03 (s amplo, 1 H), 8,49 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,03 (dd, J=8,79, 5,27 Hz, 2 H), 7,93 (s amplo, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=6,44 Hz, 2 H), 7,29 - 7,45 (m, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,12 (s, 3 H).



5-(2-(Benziloxi)-4-fluorfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-

carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 8,41 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,03 (dd, J=8,79, 5,27 Hz, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,67 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 7,55 (d, J=7,03 Hz, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 7 H), 7,13 (d, J=9,37 Hz, 1 H), 6,83 - 6,94 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,88 (d, J=4,10 Hz, 3 H).



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-isobutoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 8,46 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,60 - 7,67 (m, 2 H), 7,36 (t, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,05 (d, *J*=8,79 Hz, 2 H), 3,83 (d, *J*=6,44 Hz, 2 H), 2,91 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 2,09 (ddd, *J*=13,33, 6,59, 6,44 Hz, 1 H), 1,05 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H).

Pureza de HPLC foi determinada usando um Espectrômetro Waters LCT Mass com LC analítica com fonte MUX **four way* a 220nm empregando acetonitrila e água ou Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi. A = 5:95 CH_3CN:Água; B = 95:5 CH_3CN:Água; Modificador = NH_4OAc 10 mM. Tempo de retenção foi registrado em minutos.

Método Analítico A:

Coluna Waters XTERRA® 2,1x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
4,00	100	1,0
5,00	100	1,0

Método Analítico B:

Coluna: Waters XBridge 2,1x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo

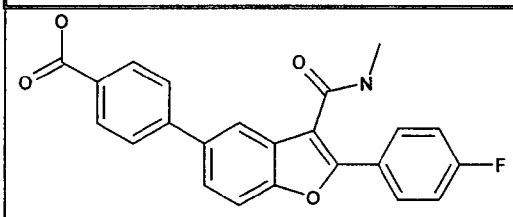
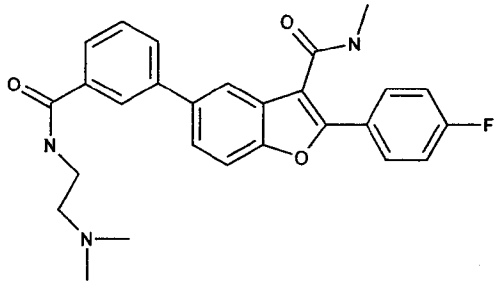
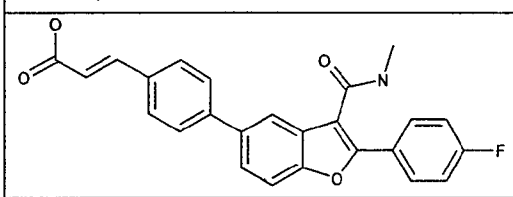
Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
4,00	100	1,0
5,00	100	1,0
5,05	100	1,0
6,00	0	1,0

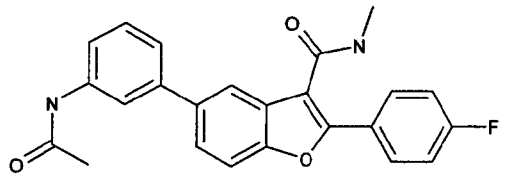
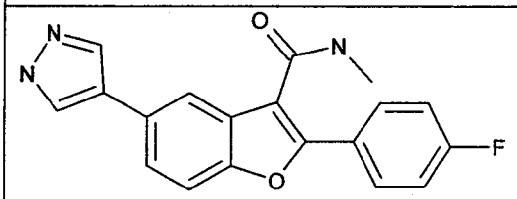
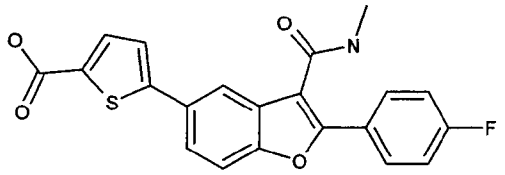
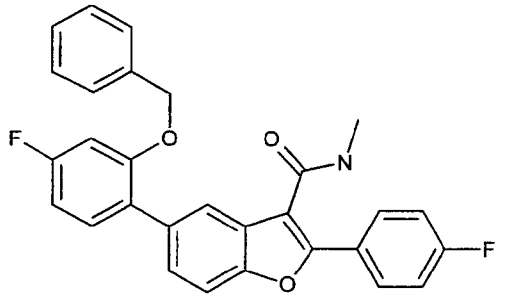
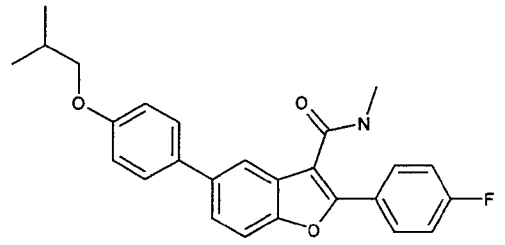
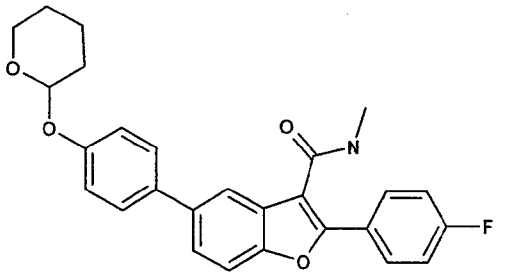
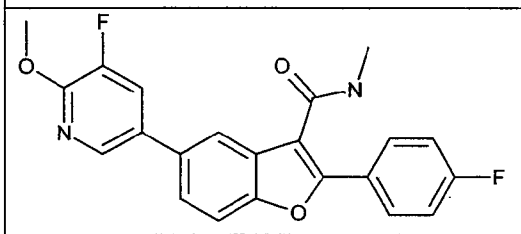
Método Analítico F:

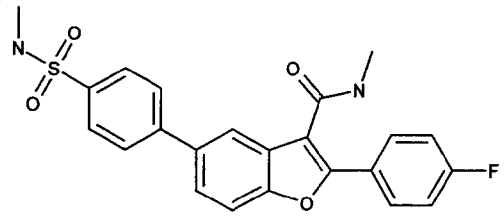
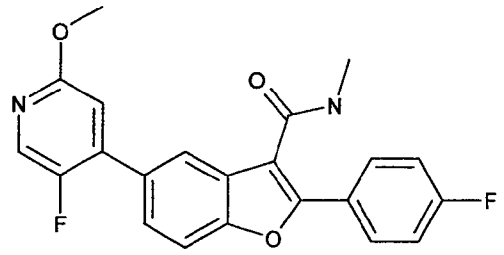
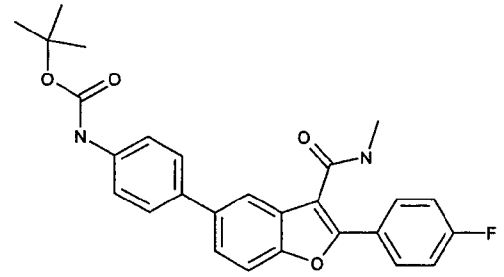
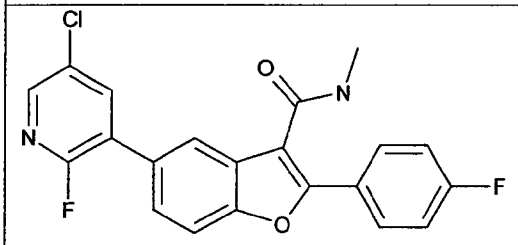
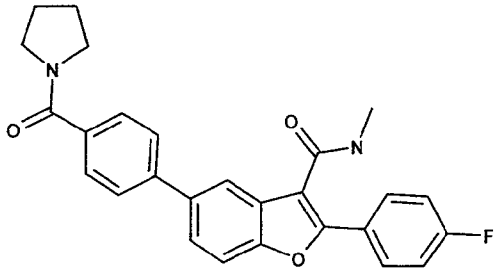
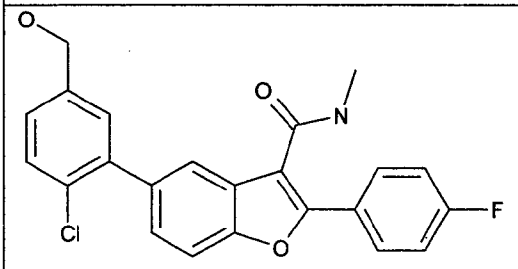
Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi

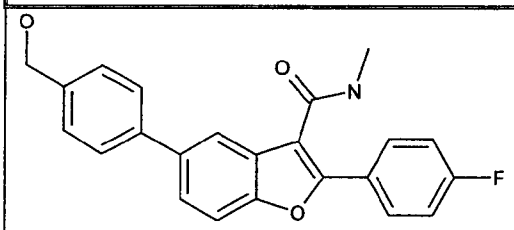
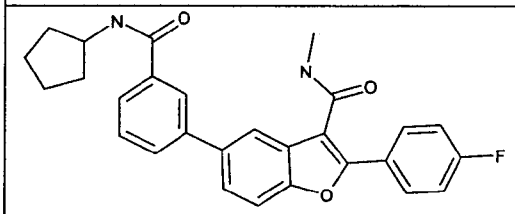
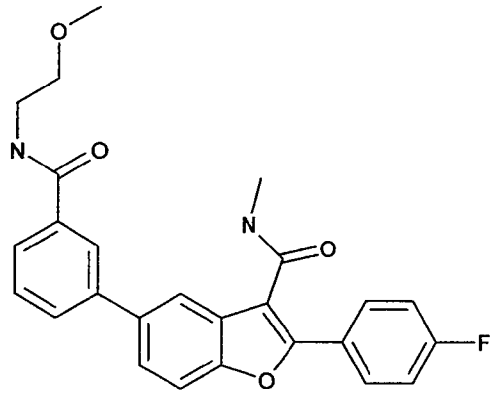
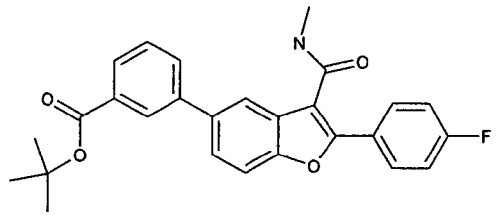
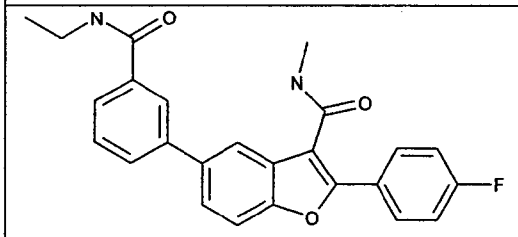
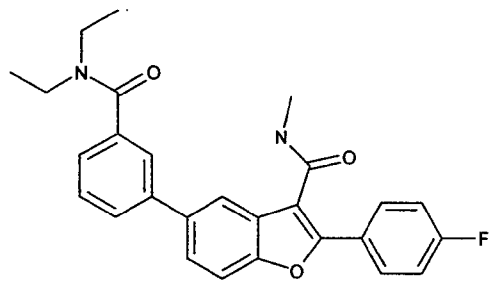
Coluna: PHENOMENEX® Gemini 4,6x150mm 3 um C18

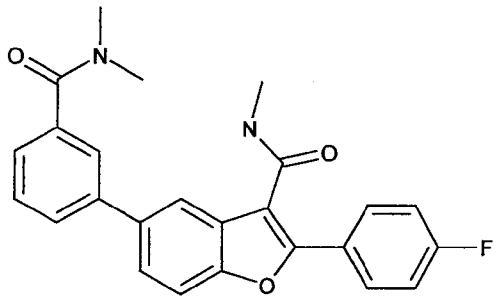
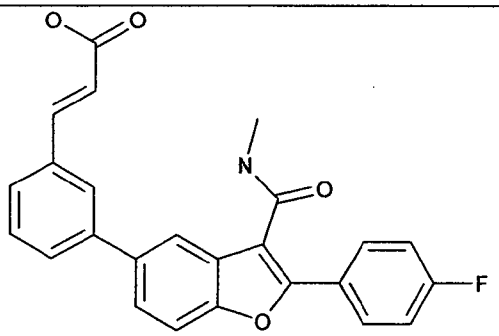
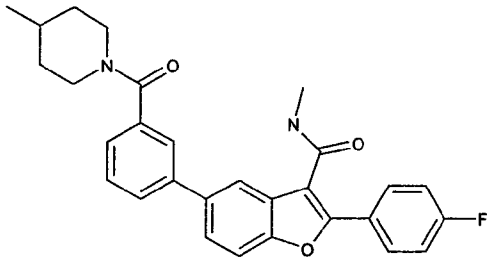
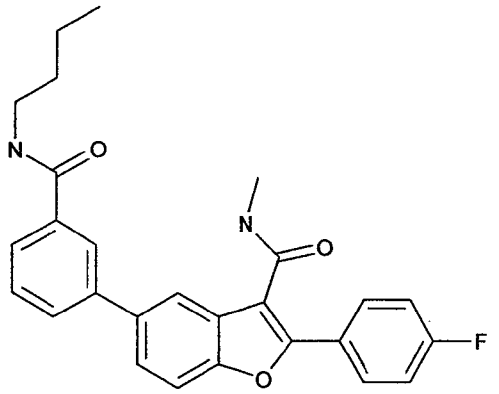
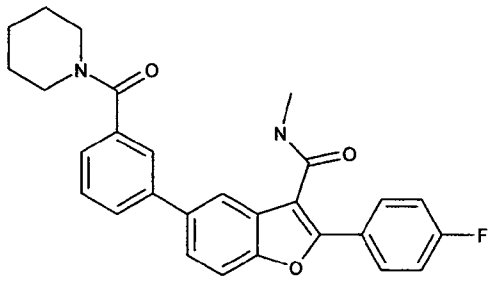
Tempo	% de B	Fluxo
0,00	10	1,0
10,00	95	1,0
13,00	95	1,0
13,50	10	1,0
15,00	10	1,0

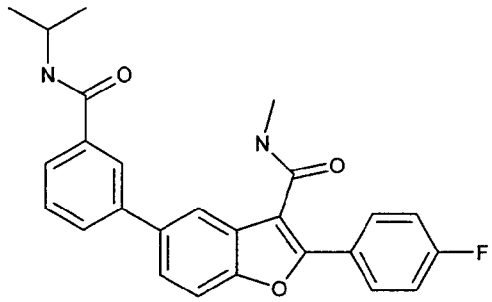
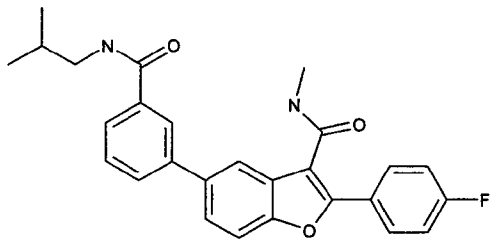
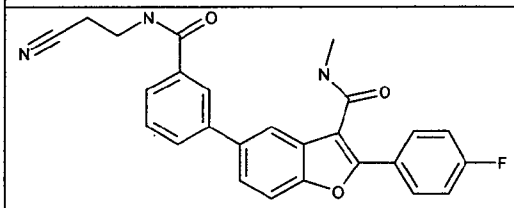
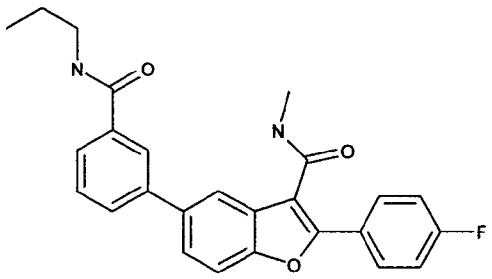
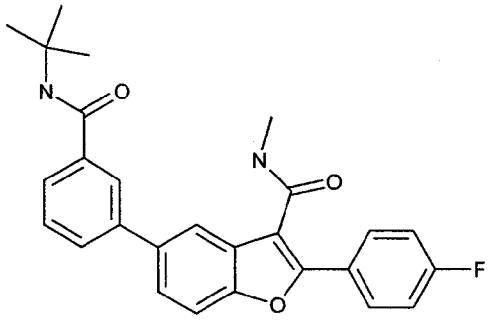
Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	7,23	100	390,16	Método F
	3,842	100	460,23	Método F
	7,666	100	416,18	Método F

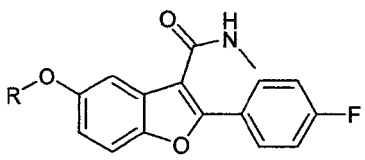
Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	7,018	100	403,2	Método F
	5,322	100	336,23	Método F
	7,091	100	396,13	Método F
	12,982	100	470,3	Método F
	13,755	100	418,33	Método F
	12,669	100	446,26	Método F
	10,775	100	395,28	Método F

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	8,933	100	439,24	Método F
	10,716	100	395,31	Método F
	11,858	100	461,33	Método F
	10,916	100	399,21	Método F
	2,49	100	443,06	Método B
	2,56	100	410	Método B

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	2,36	100	376,05	Método B
	2,75	90,0925	457,45	Método B
	2,36	95,5596	447,39	Método B
	3,34	100	446,41	Método B
	2,43	100	417,4	Método B
	2,67	97,2446	445,4	Método B

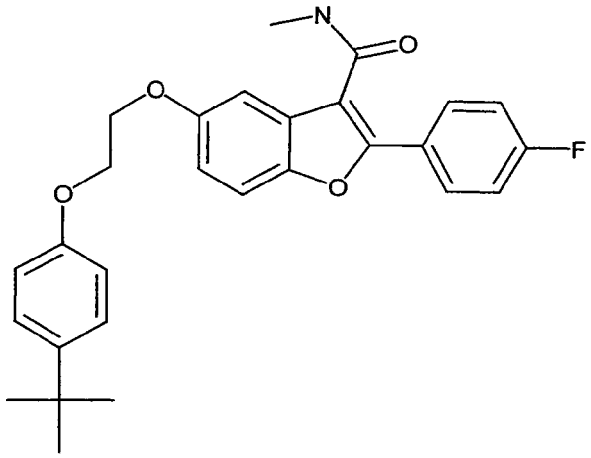
Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	2,37	100	417,33	Método B
	2,02	100	416,3	Método B
	2,92	100	471,37	Método B
	2,76	100	445,37	Método B
	2,71	100	457,35	Método B

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	2,52	100	431,35	Método B
	2,725	94,4043	445,36	Método B
	2,38	95,3608	442,32	Método B
	2,56	100	431,34	Método B
	2,76	97,5284	445,38	Método B



Os procedimentos gerais abaixos pertencem a procedimentos

experimentais. 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,120 mmol, 1 eq.) em THF (2,3 mL) adicionada em frasco de micro-ondas BIOTAGE® (5mL) contendo ROH (2,29 eq.) e PPh_3 (1,4 eq.). Então DEAD (1,4 eq.) foi adicionado puro. O frasco recebeu fluxo de nitrogênio, tampado e aquecido a 140° C por 20 minutos em um reator de micro-ondas BIOTAGE®. A mistura foi seca com SPEEDVAC®, dissolvida em DMF (1,6 mL) e purificada através de HPLC prep.



5-(2-(4-*terc*-Butilfenoxi)etoxi)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

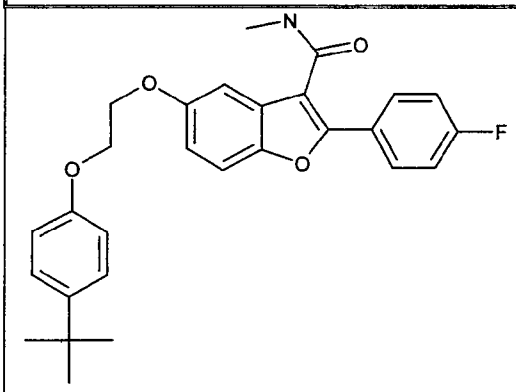
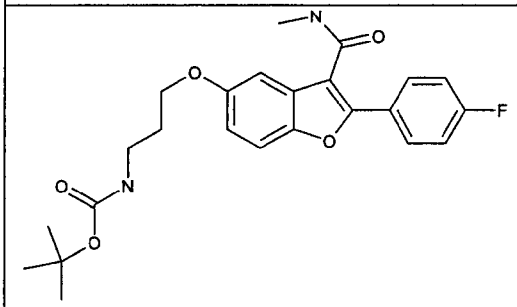
^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6-$CDCl_3$) δ ppm 8,36 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 7,99 (dd, J=8,50, 5,57 Hz, 1 H), 7,56 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,28 - 7,39 (m, 3 H), 7,21 (d, J=2,34 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J=9,37, 2,34 Hz, 1 H), 6,94 (d, J=8,79 Hz, 3 H), 4,28 - 4,45 (m, 4 H), 2,89 (d, J=4,69 Hz, 3 H), 1,30 (s, 9 H).

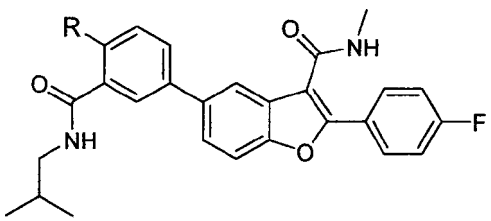
Pureza de HPLC foi determinada usando um Spectrômetro de Massa Waters LCT com LC analítica de fonte MUX *four way* a 220nm empregando acetonitrila e água. A = 5:95 CH_3CN :Água; B = 95:5 CH_3CN:Água; Modificador = NH_4OAc a 10 mM. O tempo de retenção foi registrado em minutos.

Método Analítico B:

Coluna: Waters XBridge 2,1x50mm 5 um C18

Tempo	% de B	Fluxo
0,00	0	1,0
4,00	100	1,0
5,00	100	1,0
5,05	100	1,0
6,00	0	1,0

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método de HPLC
	3,63	100	461,8073	Método B
	2,81	100	442,825	Método B



Os procedimentos gerais abaixo pertencem aos procedimentos experimentais. trifluormetanossulfonato de 4-[2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il]-2-(isobutilcarbamoil)fenila (0,076 mmol, 45 mg), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Phos) (6,24 mg, 0,02

mmol), ácido borônico (0,175 mmol) e fosfato de potássio (0,190 mmol, 40,2 mg) foram adicionados em frasco de micro-ondas BIOTAGE® (5mL) e seguido por adição de dioxana (3 mL) e água (0,3 mL). O frasco recebeu fluxo de nitrogênio e $Pd(OAc)_2$ (0,076 mmol, 1,7 mg) foi adicionado. O frasco foi aquecido em um inibidor BIOTAGE® a 110° C por 10 minutos e seco com um SPEEDVAC®-250 a 40° C da noite para o dia. As amostras foram dissolvidas em DMF-MeOH, filtradas em uma placa com filtros e purificadas através de HPLC preparativa. Prep-HPLC: DIONEX® APS-30000, UV 220nm, Coluna: Waters XBridge 19 x 200 mm, 5 um, C18, Solventes: A = Água, NH_4OH a 20 mM, B = Acetonitrila).

Método Analítico A:

Espectrômetro de massa Waters LCT com fonte MUX *four way*.

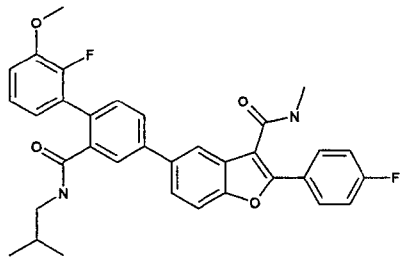
Condições de LC:

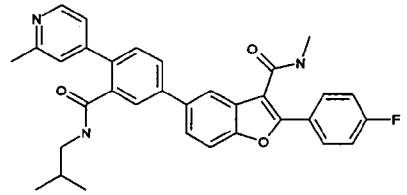
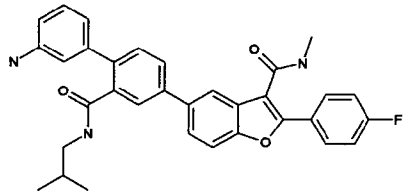
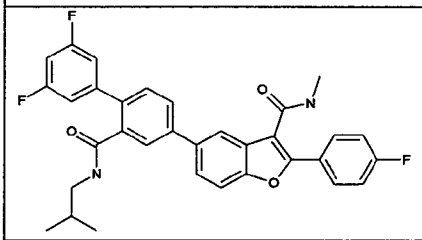
Coluna: Ascentis 4,6x50mm 5 um C18

Fase Móvel: A = 5:95 MeCN:Água; B = 95:5 MeCN:Água; Modificador = NH_4OAc a 10 mM

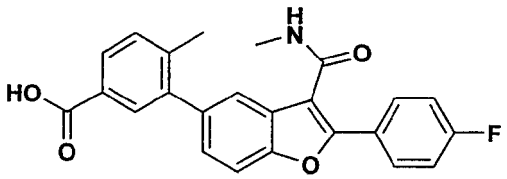
Tempo de retenção Rt foi registrado em minutos.

Tempo	% de B	Fluxo
0,00'	0	2,0
8,00'	100	2,0
9,00'	100	2,0

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	5,77	96	569,286	Método A

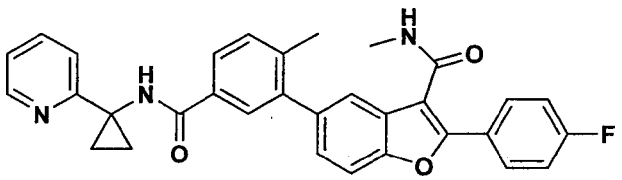
Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de MS Obs.	Método HPLC
	4,86	95	536,2426	Método A
	5,20	97	536,26428	Método A
	5,93	100	557,2553	Método A

Os exemplos/intermediários que seguem foram preparados através do acoplamento Suzuki do trifluormetanossulfonato de benzofurano-5-ila correspondente com ácido 3-borônico (ou éster) do ácido benzoico correspondente, e o intermediário ácido obtido foi acoplado à ciclopropilamina conforme descrito antes.



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

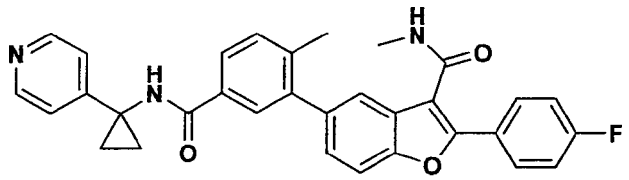
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 404,04, HPLC R_t = 1,728 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropil-carbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC preparativa de fase reversa Shimadzu-VP primeiro usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,80 - 9,26 min. (Detecção por UV a 220 nm). As frações desejadas coletadas foram evaporadas e o sólido branco obtido foi purificado novamente através do mesmo método exceto com Início B % = 50, Final B% = 100, Coleta da Fração: 5,34 - 6,15 min. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, *J* = 5,80, 1H), 8,44 (t, *J* = 7,32, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,71, 1H), 7,83-7,81 (m, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,64 (d, *J* = 0,92, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 520,41, HPLC R_t = 1,513 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,90 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,43 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-

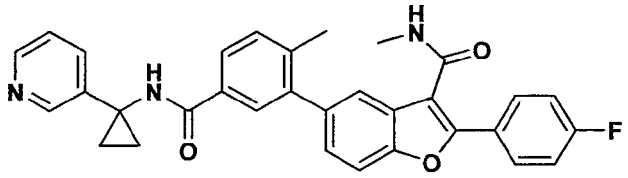
NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 13,20 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(piridin-4-il)ciclopropil-carbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

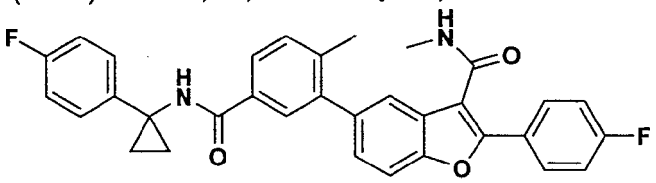
O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,07 - 5,88 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, *J* = 7,32, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,87 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,86 (m sobreposto com d, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,02, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,83 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 520,15, HPLC R_t = 1,435 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,03 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm (Início B%

= 10, Final B% = 100), R_t = 14,09 min.



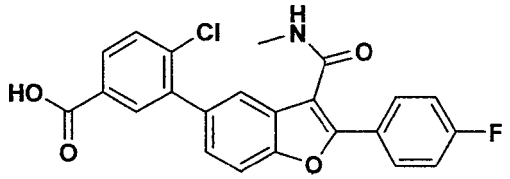
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(piridin-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP primeiro usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,05 - 5,76 min. (Detecção por UV a 220 nm). As frações desejadas coletadas foram evaporadas e o resíduo obtido foi purificado novamente através do mesmo método exceto que Início B% = 10, Final B% = 100, Coleta da Fração: 8,74 - 9,27 min. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (d, *J* = 2,44, 1H), 8,71 (dd, *J* = 5,80, 0,92, 1H), 8,50 (ddd, *J* = 8,32, 2,21, 1,37, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,39, 5,65, 1H), 7,96 (dd, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,83 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,82 (m sobreposto com d, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,60 (aparecia como td, *J* = 4,20, 2,59, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 520,08, HPLC R_t = 1,482 min.



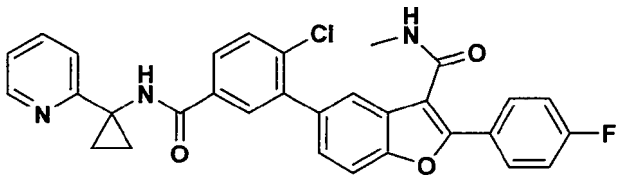
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(4-fluorfenil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 9,08 - 9,63 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,78 - 7,77 (m de sobreposição, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,37 - 7,33 (m de sobreposição, 3H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,01 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,32 (m, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 537,08, HPLC R_t = 1,840 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,20 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm (Início B% = 10, Final B% = 100), R_t = 8,16 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 14,20 min.



Ácido 4-cloro-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

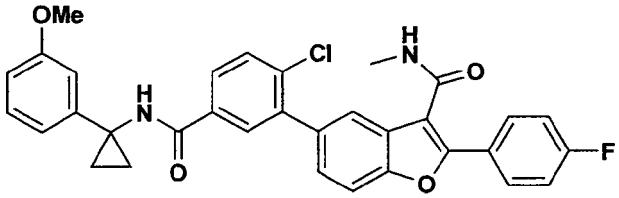
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 424,26, 426,25, HPLC R_t = 1,763 min.



5-(2-Cloro-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP primeiro usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,02 - 6,54 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (dd, *J* = 5,80, 0,61, 1H), 8,44 (td, *J* = 7,93, 1,53 1H), 8,04 (d, *J* = 2,44, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,93 (dd, *J* = 8,39, 2,29 1H), 7,84 -7,81 (m de sobreposição, 2H), 7,76 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,44, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,75, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,55, 1,53, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,76 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 540,33, 542,33, HPLC R_t = 1,568 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a

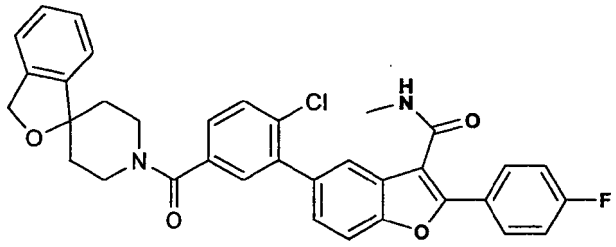
95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,19 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,89 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 16,19 min.



5-(2-Cloro-5-(1-(3-metoxifenil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP primeiro usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,61 - 7,41 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 8,70, 5,34, 2H), 7,94 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,39, 1,98, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 12,51, 8,55, 2H), 7,49 (dd, *J* = 8,55, 1,53, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,20 (t, *J* = 7,93, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,85 (m sobreposto com s, 1H), 6,75 (dd, *J* = 8,70, 1,68, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,34 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 569,39, HPLC R_t = 1,858 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220

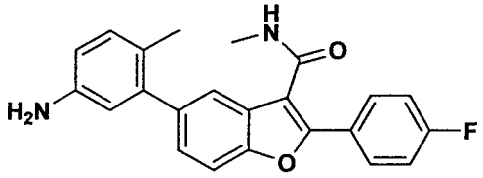
nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,33 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,96 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 14,80 min.



5-(2-Cloro-5-(3H-espiro[isobenzofuran-1,4'-piperidino]-1'-ilcarbonil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

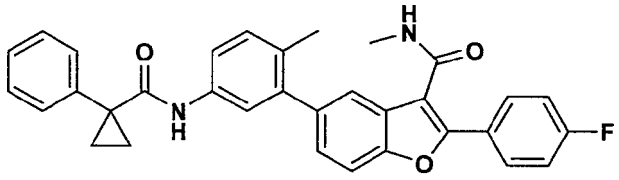
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,88 - 8,49 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 595,39, HPLC R_t = 1,952 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo

de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,75 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,68 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, taxa de tluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 15,85 min.



5-(5-Amino-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

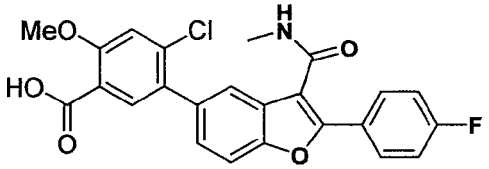
O acoplamento Suzuki com 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina foi realizado usando: diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Phos), $Pd(OAc)_2$, K_2CO_3, (1:2 H_2O/1,4-dioxana, 90 °C). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTER-RA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 375,22, HPLC R_t = 1,362 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropanecarboxamido)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP primeiro usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19

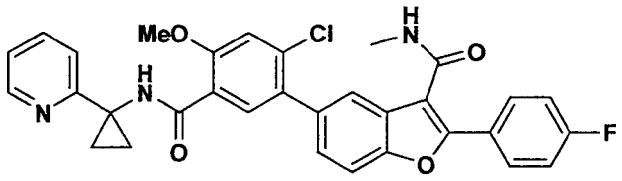
x 100 mm S5, Coleta da Fração: 10,05 - 10,51 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 8,85, 5,49, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,52 (dd sobreposto com s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,48, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,30 (dd sobreposto com m, *J* = 1,53, 1H), 7,29 – 7,27 (m de sobreposição, 3H), 7,25 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,21 (aparecia como d, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,19 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+Na)^+$ = 541,36, HPLC R_t = 1,952 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,49 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,11 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 15,98 min.



Ácido 4-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente

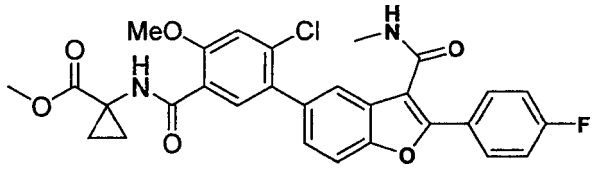
= 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 453,93, HPLC R_t = 1,757 min.



5-(2-Cloro-4-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

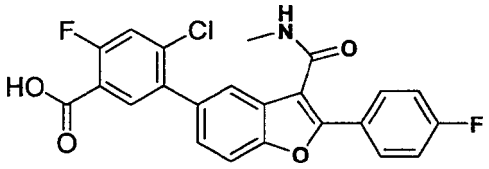
O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,00 - 6,58 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,61 (d, *J* = 5,80, 1H), 8,42 (td, *J* = 8,01, 1,68, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,87 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,79 (ddd, *J* = 7,40, 6,03, 0,92, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,44 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,85, 2H), 4,10 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 569,90, 570,79, 571,82, HPLC R_t = 1,592 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,56 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,97 min. Método de HPLC analí-

tica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 16,35 min.



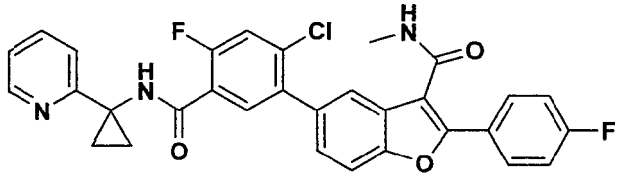
1-(4-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzamido)ciclopropanocarboxilato de metila

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 551,02, HPLC R_t = 1,753 min.



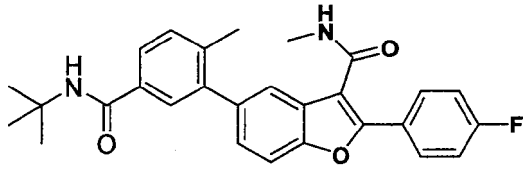
Ácido 4-cloro-2-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 441,91, HPLC R_t = 1,803 min.

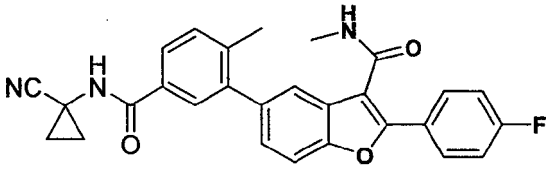


5-(2-Cloro-4-flúor-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,63 - 6,40 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 5,49, 1H), 8,34 (td, *J* = 7,93, 1,83, 1H), 7,97 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,90 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,73 (sobreposição, 2H), 7,68 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,56 (d, *J* = 10,38, 1H), 7,47 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,70 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 558,04, HPLC R_t = 1,558 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 3,10 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 3,60 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,24 min.



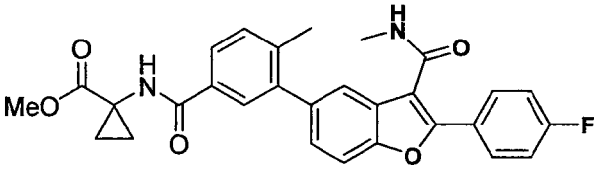
5-(5-(*terc*-Butilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida. Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,62 - 9,21 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7,98 (m, *J* = 8,85, 5,49, 2H), 7,67 (d sobrepondo com, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,38 (d sobrepondo com dd, 1H), 7,37 (dd, *J* = 1,53, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 459,31, HPLC R_t = 1,763 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 17,08 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 14,81 min.



5-(5-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shi-

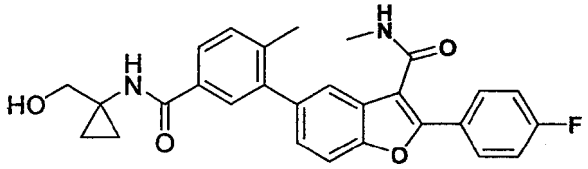
madzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,13 - 7,85 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 8,70, 5,34, 2H), 7,77 (d sobrepondo com, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,36 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 468,28, HPLC R_t = 1,633 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 14,21 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,79 min.



1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarboxilato de metila

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,26 - 7,97 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H

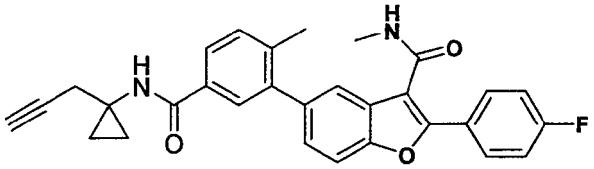
RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,77 (dd, *J* = 4,27, 2,14, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 501,23, HPLC R_t = 1,657 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,81 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,58 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%--NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 12,48 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(hidroximetil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

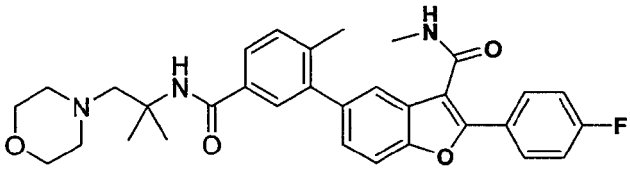
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,78 - 9,06 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV

a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 473,33, HPLC R_t = 1,827 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(prop-2-inilcarbamoil)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

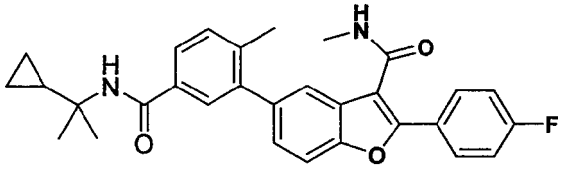
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,43 - 7,91 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 524,21, HPLC R_t = 1,642 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(2-metil-1-morfolinopropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

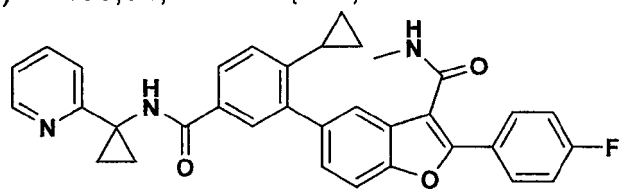
O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 20, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo =

25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,64 - 8,27 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 544,38, HPLC R_t = 1,503 min.



5-(5-(2-Ciclopropilpropan-2-ilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

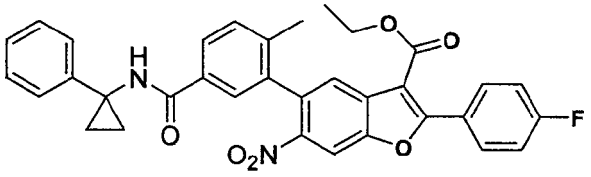
O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 9,21 - 9,86 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 485,34, HPLC R_t = 1,842 min.



5-(2-Ciclopropil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação atra-

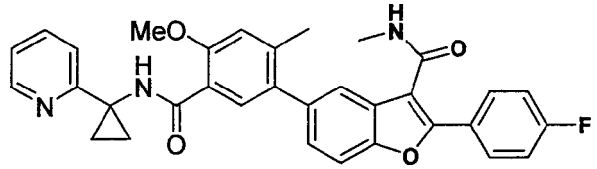
vés de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,26 - 6,59 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, *J* = 5,19, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,98 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,87 - 7,86 (m sobreposto, 2H), 7,77 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,69 (d sobreposto com d, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,11 (d, *J* = 8,55, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 0,82 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 546,04, HPLC R_t = 1,603 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,71 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,26 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-10 mM a NH_4HCO_3, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-10 mM a NH_4HCO_3, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,95 min.



2-(4-fluorfenil)-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-

nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila

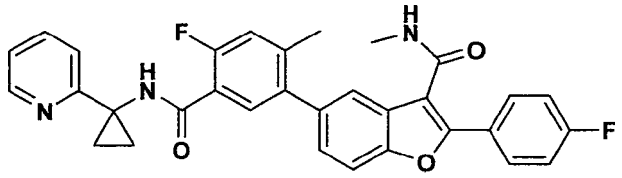
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 579,41, HPLC R_t = 2,032 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Uma mistura de 5-(2-cloro-4-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (62,7 mg, 0,11 mmol, bruta), diciclo-hexil(2',4',6'-tri-isopropilbifenil-2-il)fosfina (52,4 mg, 0,11 mmol), $MeBF_3K$ (20,12 mg, 0,165 mmol), diacetoxipaládio (12,35 mg, 0,055 mmol) e carbonato de potássio (76 mg, 0,550 mmol) em uma mistura de H_2O (0,2 mL)/TF (2 mL) foi agitada a 90 °C sob N_2 por 6 horas 30 min. A mistura foi deixada descansar em r.t. da noite para o dia, então, diluída com MeOH e filtrada em PVDF de 0,45 um Whatman com disco GMF. O filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 70, Final B% = 90, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 2,26 - 2,77 min. (Detecção por UV a 220 nm) para obter o produto como um sal de TFA. ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (d, *J* = 5,80, 1H), 8,41 (m, 1H), 7,96 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,00, 1H), 7,79 (t, *J* = 6,56, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,75 (m, 2H).

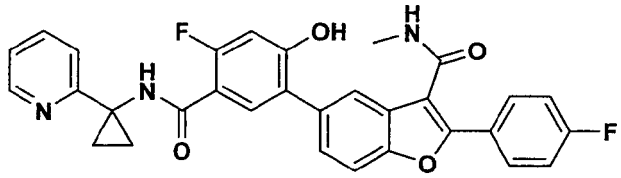
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 550,00, HPLC R_t = 1,588 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,12 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,82 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,46 min.



5-(4-Flúor-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP duas vezes usando o método e separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de gradiente = 10 min, Tempo de parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,58 - 5,94 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, *J* = 5,49, 1H), 8,26 (td, *J* = 7,93, 1,53, 1H), 7,97 (m, *J* = 9,16, 5,19, 2H), 7,79 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,65 (m sobrepondo com d, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,35 (dd, *J*

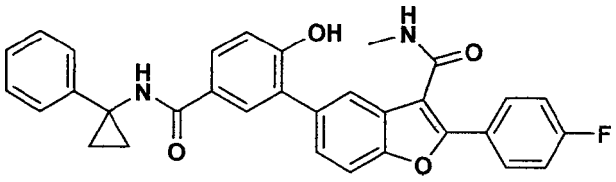
= 8,39, 1,68, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,25 (d, *J* = 11,90, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 538,04, HPLC R_t = 1,497 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,46 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,66 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,95 min.



5-(4-Flúor-2-hidróxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5-(4-Flúor-2-hidróxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida foi obtida como um subproduto durante a síntese de 5-(4-flúor-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida. O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP duas vezes usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50,

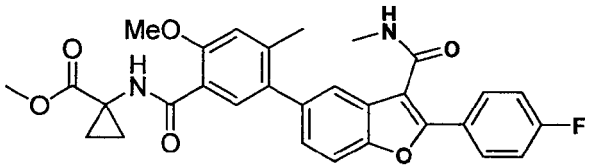
Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 4,16 - 4,55 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d amplo, *J* = 3,66, 1H), 8,19 (t, *J* = 7,78, 1H), 7,97 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,86 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,61 (t sobrepondo com dd, 1H), 7,58 (dd, 2H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 6,79 (d, *J* = 12,51, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,78 (aparecia como s, 2H), 1,63 (aparecia como s, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 540,07, HPLC R_t = 1,342 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,06 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,56 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,91 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

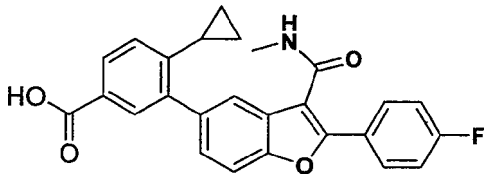
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida foi obtida como um subproduto a partir de

uma reação similar. Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP duas vezes usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,79 - 8,24 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,91 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,76 (dd, *J* = 8,55, 2,14, 1H), 7,65 - 7,61 (m de sobreposição, 2H), 7,29 - 7,27 (m de sobreposição, 6H), 7,16 (m, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,55, 1H), 2,97 (s, 3H), 1,35 (m, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 521,28, HPLC R_t = 1,695 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,84 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,71 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 12,68 min.



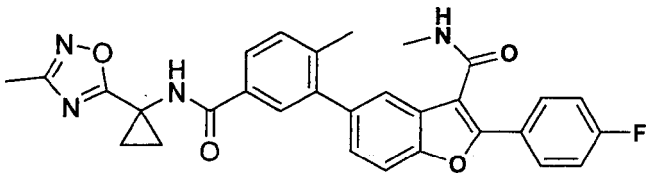
1-(5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzamido)ciclopropanocarboxilato de metila

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,07 - 8,45 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,28 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 531,23, HPLC R_t = 1,715 min.



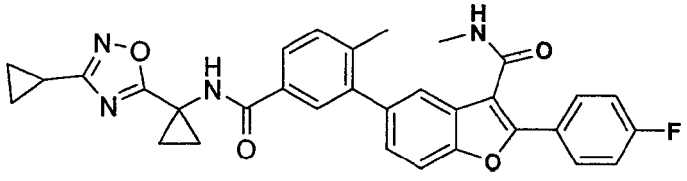
Ácido 4-ciclopropil-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

Ácido 4-ciclopropil-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico foi preparado de uma maneira similar à descrita usando ciclopropiltrifluorborato de potássio. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 430,07, HPLC R_t = 1,802 min.



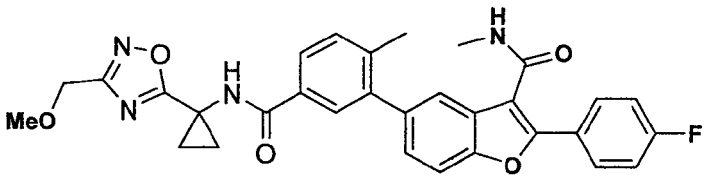
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Uma mistura de 1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarboxilato de metila (25,3 mg, 0,051 mmol), N'-hidroxiacetimidamida (11,23 mg, 0,152 mmol) e K_2CO_3 (41,9 mg, 0,303 mmol) em tolueno (1 mL) sob N_2 em um tubo reutilizável foi agitada a 150° C por duas horas. A mistura foi evaporada, diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,54 - 8,08 min. (Detecção por UV a 220 nm), para dar o produto como um sólido branco (19,9 mg, 75%). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,81 (m de sobreposição, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,50, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,24, 1,83, 1H), 7,28 (m, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,58 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 525,12, HPLC R_t = 1.700 min.



5-(5-(1-(3-Ciclopropil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

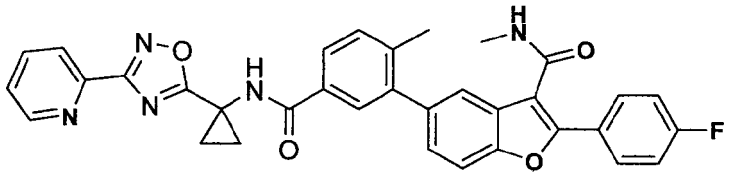
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,32 - 8,92 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 8,85, 5,49, 2H), 7,81 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,80 (s amplo sobrepondo com com d, 1H), 7,66 (d sobrepondo com d, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,28 (m, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,72 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,04 (m, 2H), 0,95 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 551,09, HPLC R_t = 1,763 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,73 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,96 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,22 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-

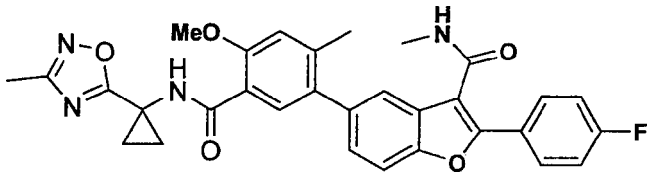
il)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,92 - 8,52 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,82 (d, *J* = 2,14, 1H), 7,81 (t sobreposto com d, 1H), 7,66 (d sobreposto com d, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,45 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 4,51 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 555,23, HPLC R_t = 1,700 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,11 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,57 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,51 min.



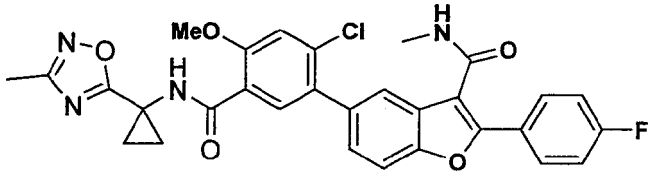
2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(3-(piridin-2-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,83 - 8,56 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (d, *J* = 4,88, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,93, 1H), 8,08 (td, *J* = 7,78, 1,53, 1H), 7,97(m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,84 (m sobrepondo com s, 1H), 7,66 -7,63 (m de sobreposição, 3H), 7,45 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,28 (m, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,91 (m, 2H), 1,67 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 588,07, HPLC R_t = 1,728 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,96 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,83 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: X-Bridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,15 min.



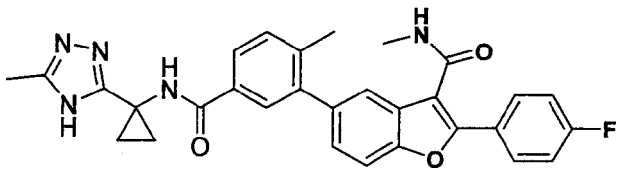
2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,80 - 8,36 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,24, 1,83, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,60 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 555,10, HPLC R_t = 1,723 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,98 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,98 min.



5-(2-Cloro-4-metóxi-5-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

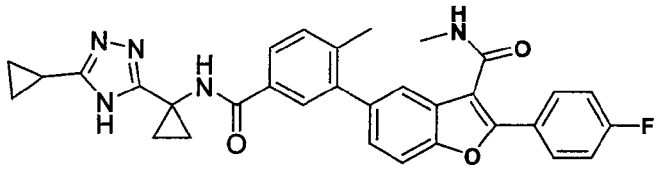
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,06 - 8,56 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,96 (m sobrepondo com s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,45 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,85, 2H), 4,06 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,61 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 575,08, HPLC R_t = 1,752 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,23 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,39 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 13,49 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Uma mistura de 5-(5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (33,8 mg, 0,072 mmol), aceto-hidrazida (16,07 mg, 0,217 mmol) e K_2CO_3 (9,99 mg, 0,072 mmol) em n-BuOH (1 mL) sob N_2 em um tubo vedado reutilizável foi agitada a 150° C por quatro horas. A mistura foi diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 5,93 - 6,53 min. (Detecção por UV a 220 nm) para obter o produto como um solvato de TFA. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (m, *J* = 8,85, 5,49, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,85 (m sobreposto com s, *J* = 1,83, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,57 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 524,23, HPLC R_t = 1,545 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,80 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,13

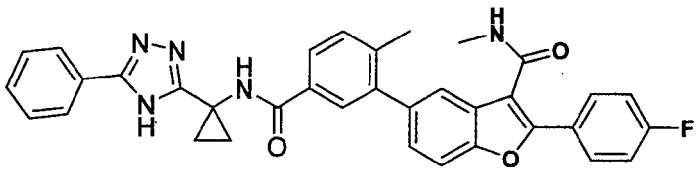
min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-10 mM a NH_4HCO_3, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-10 mM a NH_4HCO_3, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 11,87 min.



5-(5-(1-(5-Ciclopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,05 - 8,58 min. (Detecção por UV a 220 nm) para obter o produto como um solvato de TFA. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,84 (dd sobrepondo com, *J* = 1,83, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,39, 1,68, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 1,11 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 500,00, HPLC R_t = 1,598 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um,

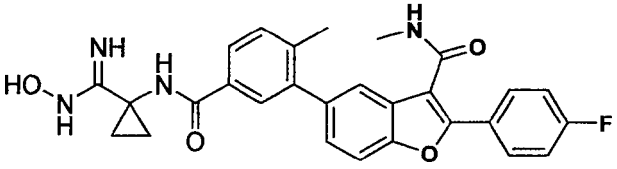
4,6 x 150 mm, R_t = 9,45 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,81 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 15,29 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

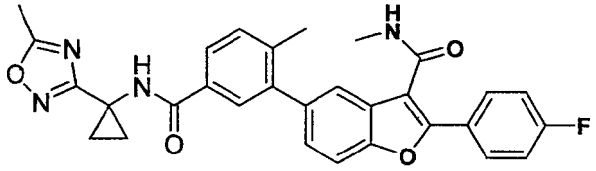
Purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,48 - 7,03 min. (Detecção por UV a 220 nm) para obter o produto como um solvato de TFA. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,99 - 7,95 (m de sobreposição, 4H), 7,88 - 7,85 (m de sobreposição, 2H), 7,67 - 7,65 (m de sobreposição, 2H), 7,49 - 7,45 (m de sobreposição, 3H), 7,44 (d, *J* = 7,93, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,55, 1,53, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,48 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 585,89, HPLC R_t = 1,765 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18

min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,85 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,81 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 13,04 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de 5-(5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (43,5 mg, 0,093 mmol) em etanol (1,5 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado cloridrato de hidroxilamina (12,93 mg, 0,186 mmol), seguido por Et_3N (0,039 mL, 0,279 mmol). A mistura foi agitada em refluxo (115° C) por cerca de 4 horas. A mistura foi resfriada para r.t. e evaporada. O resíduo foi usado para a etapa seguinte sem purificação adicional. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 501,13, HPLC R_t = 1,385 min.

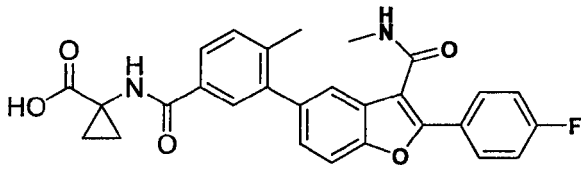


2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-

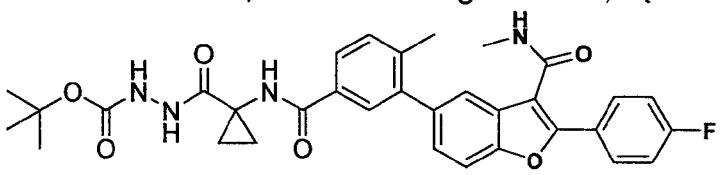
carboxamida (46,5 mg, 0,093 mmol, bruta) em piridina (0,5 mL, 6,18 mmols) em r.t. sob N_2 foi adicionado cloreto de acetila (0,020 mL, 0,279 mmol). A mistura foi agitada a 115 °C por 2 horas. A mistura foi resfriada para r.t., diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de preparação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,64 - 7,95 min. (Detecção por UV a 220 nm). O resíduo obtido após evaporação das frações combinadas foi purificado mais através de TLC preparativa, MeOH a 10%/CH_2Cl_2, duas placas de 20 cm x 20 cm x 0,5 mm. R_f de cerca de 0,67 (MeOH a 10%/CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,80 ((m sobreposto com s, *J* = 2,14, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,28 (m, *J* = 8,70, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,43 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 525,07, HPLC R_t = 1,682 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,67 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,22 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: X-

Bridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,36 min.



Ácido 1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarboxílico

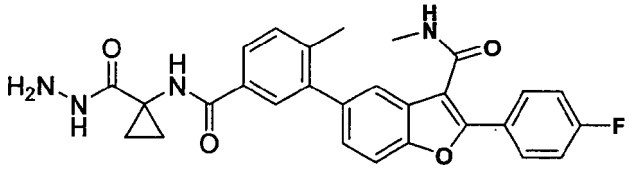
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,77 (m overlapping com s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 487,27, HPLC R_t = 1,625 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,38 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 4,43 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 10,67 min.



2-(1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butila

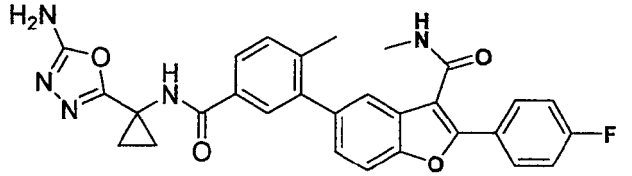
A uma mistura de ácido 1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-

(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarboxílico (41,6 mg, 0,086 mmol), hidrazinocarboxilato de *terc*-butila (16,95 mg, 0,128 mmol) e tetrafluorborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (54,9 mg, 0,171 mmol) em DMF (1 mL) em r.t sob N_2 foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,060 mL, 0,342 mmol). A mistura foi agitada em r.t. por 19 horas. À mistura foram adicionados 5 ml de H_2O. Os precipitados brancos foram filtrados, lavados com H_2O 3 x 2 ml e secos (33,1 mg) e foram usados sem purificação adicional. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; HPLC R_t = 1,750 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(hidrazinocarbonil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

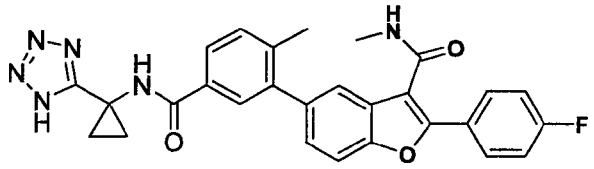
A 2-(1-(3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzamido)ciclopropanocarbonil)hidrazinocarboxilato de *terc*-butila (33,1 mg, 0,055 mmol) em um frasco de fundo redondo em r.t. sob N_2 foi adicionado HCl (1 ml, 4,00 mmols, 4 M em 1,4-dioxana). A mistura foi agitada em r.t. por quatro horas. A mistura foi evaporada e o sal de cloridrato bruto usado sem purificação adicional. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 501,06, HPLC R_t = 1,483 min.



5-(5-(1-(5-Amino-1,3,4-oxadiazol-2-il)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de cloridrato de 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(1-(hidrazinocarbonil)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (29,5 mg, 0,055 mmol, bruto) em 1,4-dioxana (1 ml) em r.t. foi adicionada uma solução de brometo cianico (58,3 mg, 0,550 mmol) em acetonitrila (0,5 mL) e então $NaHCO_3$ aq. sat. (0,1 ml). A mistura foi agitada em r.t. por cerca de 5 horas. À mistura foi adicionado 0,3 ml de HCl a 1N, diluído com MeOH e purificado através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,53 - 7,18 min. (Detecção por UV a 220 nm) para obter o produto como um sal de TFA. ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 8,55, 5,19, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,80 ((m sobreposto com s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,37 (dd, *J* = 8,24, 1,22, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,70, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,64 (m, 2H), 1,49 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 526,05, HPLC R_t = 1,577 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 3,23 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 3,39 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-

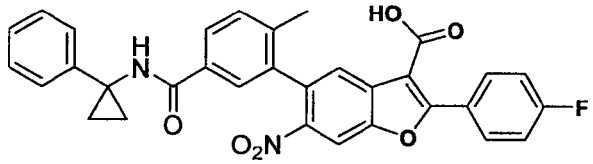
H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,04 min.



5-(5-(1-(1*H*-Tetrazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

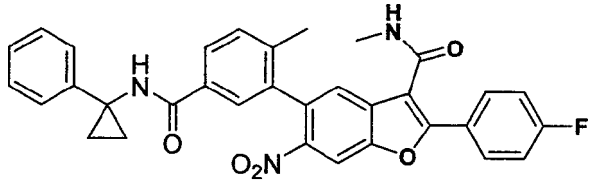
A uma mistura de 5-(5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (25,1 mg, 0,054 mmol) em DMF (1 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado cloreto de amônio (8,62 mg, 0,161 mmol), e então azida de sódio (6,98 mg, 0,107 mmol). A mistura foi agitada a 120° C por cerca de 4 horas. A mistura foi resfriada para r.t. e adicionada com mais 18 mg de NH_4Cl e então 14 mg de NaN_3. A mistura foi agitada a 120° C por 14,5 horas. A mistura foi resfriada para r.t. e adicionada com outros 26 mg de NH_4Cl, seguido por 21 mg de NaN_3. A mistura foi novamente agitada a 120° C por 24 horas. A mistura foi resfriada para r.t. e diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,82 - 7,27 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (m, *J* = 9,00, 5,34, 2H), 7,85 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,84 (dd sobrepondo com d, *J* = 1,83, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,22, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,63, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,85, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x

50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 511,28, HPLC R_t = 1,595 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,10 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 4,23 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3, R_t = 10,58 min.



Ácido 2-(4-fluorfenil)-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxílico

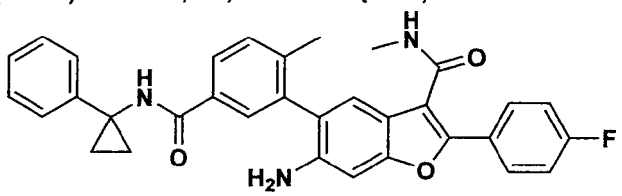
Preparado através da hidrólise de 2-(4-fluorfenil)-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxilato de etila. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 551,34, HPLC R_t = 1,895 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida

Preparada através do acoplamento de ácido 2-(4-fluorfenil)-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxílico com cloridrato de metilamina sob as condições conforme descrito. LC/MS foi rea-

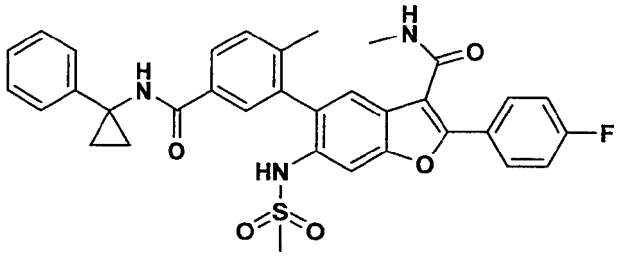
lizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 564,36, HPLC R_t = 1,768 min.



6-Amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Obtida como um sal de TFA a partir da redução de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-nitrobenzofuran-3-carboxamida usando H_2 com Pd/C a 5% como catalisador (2:5 DMF/EtOAc, r.t.) após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,17 - 6,79 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,87 (dd, *J* = 8,09, 1,98, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,93, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,29 - 7,25 (m de sobreposição, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,35 (m, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 534,26, HPLC R_t = 1,563 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-

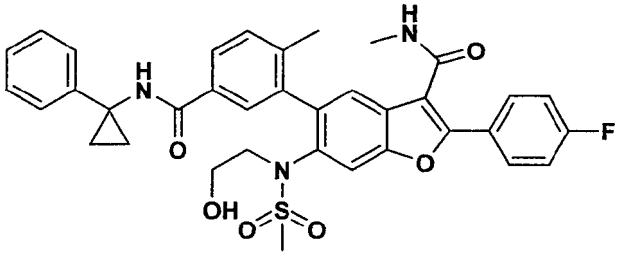
TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,58 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 4,96 min (Início B% = 50). Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 15,09 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de 6-amino-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida (53,3 mg, 0,100 mmol) (bruto) em $ClCH_2CH_2Cl$ (1 ml) em r.t. sob N_2 foi adicionada piridina (0,024 mL, 0,300 mmol). À mistura foi então adicionada uma solução de cloreto de metanossulfonila (22,88 mg, 0,200 mmol) em $ClCH_2CH_2Cl$ (0,3 ml) e agitada por cerca de 22 horas. A mistura foi diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparatia Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,75 - 7,37 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, *J* = 8,85, 5,19, 2H), 7,85 (dd, *J* = 8,09, 1,98, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 1,53, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,93, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,30 - 7,26 (m de sobreposição, 5H), 7,29 (s, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,35 (aparecia como d, 4H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shi-

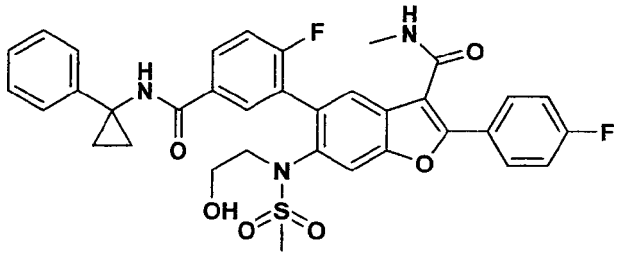
madzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 612,34, HPLC R_t = 1,583 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,48 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,24 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila, R_t = 11,46 min.



2-(4-Fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

2-(4-Fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida foi preparada a partir da alquilação de 2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-6-(metilsulfonamido)benzofuran-3-carboxamida usando (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (K_2CO_3, DMF a 55 °C) seguido por desproteção usando HCl em 1,4-dioxana em r.t. Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min,

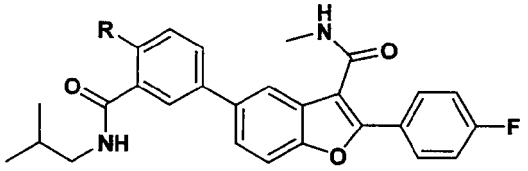
Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,32 - 6,81 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 656,06, HPLC R_t = 1,563 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,05 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,38 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,42 min.



5-(2-Flúor-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

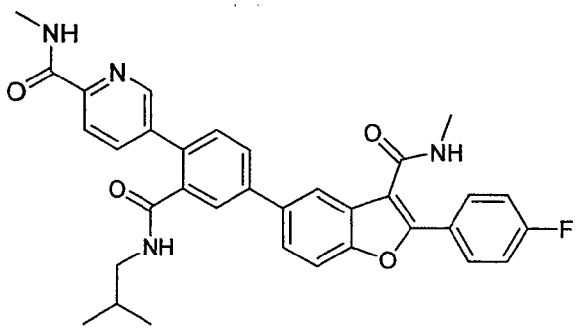
Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 30, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,06 - 8,30 min. (Detecção por UV a 220 nm). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção

por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: XTERRA® MS 7 um, C18, 3,0 x 50 mm; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 660,50, HPLC R_t = 1,530 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,68 min; XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,18 min.



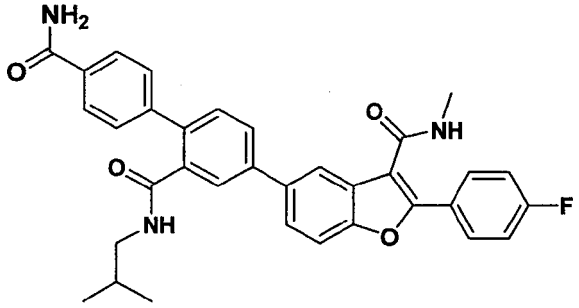
Procedimento geral: A um frasco de micro-ondas BIOTAGE® (2-5 mL) foi adicionado ou 5-(4-cloro-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (0,075 mmol, 1 eq.) ou trifluormetano sulfonato de 4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-(isobutilcarbamoil)fenila (0,075 mmol, 1 eq.) em 1,4-Dioxana seca (I mL) junto com o ácido borônico desejado (0,150 mmol, 2 eq.), fosfato de potássio, tribásico (0,300 mmol, 52,3 mg) em água (0,2 mL), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-3-il)fosfina (S-Fos) (6,16 mg, 0,015 mmol) e finalmente acetato de paládio(II) (3,37 mg, 0,015 mmol) em 1,4-dioxana (0,5 mL). O frasco recebeu fluxo com nitrogênio, então tampado e posto no micro-ondas BIOTAGE® por 10 minutos a 150° C. O solvente foi removido em um Termo/Savant SPEEDVAC® e os produtos brutos foram dissolvidos em DMF (1,8 mL) e purificados através de HPLC preparativa usando uma HPLC Prep. Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30x100mm em um gradiente de B 30-100%

e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com uma retenção de 10 minutos. Os tubos com produto desejado foram evaporados da noite para o dia em um Termo/Savant SPEEDVAC®. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA HPLC 0,1% / 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio 10mM com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. R_t representa o tempo de retenção de LC em minutos. Todos os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando solventes de RMN deuterados.



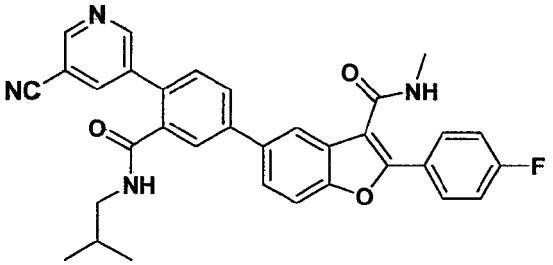
5-(4-(2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilpicolinamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,75 (d, *J*=7 Hz, 6 H), 1,63 - 1,71 (m, 1 H), 2,93 (d, *J*=5 Hz, 6 H), 3,00 (t, *J*=6 Hz, 2 H), 7,23 (t, *J*=9 Hz, 2 H), 7,37 (t, *J*=6 Hz, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,66 (m, 1 H), 7,67 - 7,73 (m, 1 H), 7,80 - 7,88 (m, 2 H), 7,98 (dd, *J*=8, 2 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 3 H), 8,30 (d, *J*=5 Hz, 1 H), 8,66 (d, *J*=2 Hz, 1 H). LCMS Rt 2,125 min, *m/z* 579,32 (M+H), HPLC Rt 8,594 min. (Sunfire C18), 98,7 % pureza e 11,276 min. (Gemini C18), 100% de pureza.



4-(2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-*N*2-isobutilbifenil-2,4'-dicarboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 0,81 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 3,00 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,06 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 7,42 - 7,48 (m, 2 H), 7,57 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,78 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,84 (m, 2 H), 7,94 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 8,06 - 8,08 (m, 1 H), 8,10 - 8,14 (m, 2 H), 8,20 (t, *J*=5,77 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H). LCMS Rt 2,020 min, *m/z* 564,25 (M+H). HPLC Rt 8,224 min. (Sunfire C18), 98,2 % de pureza e 11,098 min. (Gemini C18), 98,3% de pureza.

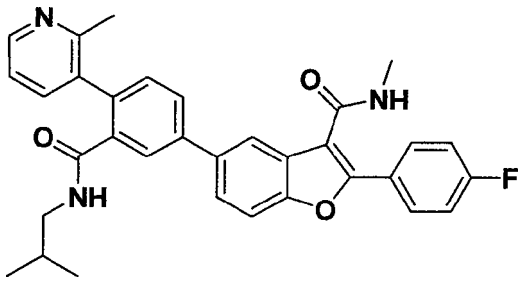


5-(4-(5-Cianopiridin-3-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,82 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H),

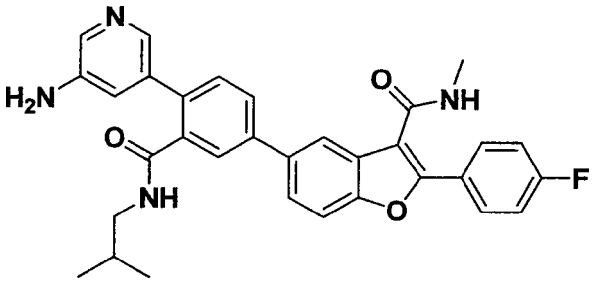
1,74 - 1,80 (m, 1 H), 2,93 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,01 - 3,11 (m, 2 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 7,42 - 7,51 (m, 1 H), 7,55 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 1 H), 7,83 - 7,92 (m, 2 H), 8,04 - 8,15 (m, 3 H), 8,20 (t, *J*=2,13 Hz, 1 H), 8,85 (dd, *J*=13,93, 2,13 Hz, 2 H). LCMS Rt 2,278 min, *m/z* 547,23 (M+H). HPLC Rt 9,246 min. (Sunfire C18), 96,0 % de pureza e 11,343 min. (Gemini C18), 98,6% de pureza.

Uma abordagem alternativa para o acoplamento. A um frasco de micro-ondas pequeno foram adicionados 5-(4-cloro-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (47,9 mg, 0,1 mmol), BuOH (2 mL), ácido/éster borônico (0,150 mmol), diciclo-hexil(2',4',6'-tri-isopropilbifenil-2-il)fosfina (19,07 mg, 0,040 mmol), fosfato de potássio, tribásico (85 mg, 0,400 mmol) e finalmente tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (18,31 mg, 0,020 mmol). O frasco foi tampado e submetido a aquecimento em micro-ondas (130° C) por 12 minutos. Butanol foi removido sob uma corrente de nitrogênio e os produtos brutos foram dissolvidos em DMF (1,8 mL) e purificado através de HPLC preparativa empregando um sistema de HPLC Prep. DIONEX® equipado com um detector de ELS (Difração de Luz Preparativa). Uma coluna Waters XBridge 19x200mm 5 um C18 foi usada com acetonitrila/HPLC de grau água/acetato de amônio a 10 mM onde o solvente A era HPLC de grau água com acetato de amônio a 10 mM e o solvente B era acetonitrila a 100% em um gradiente de B a 30-95% em 30 minutos com a taxa de fluxo de 25 mL/minuto. LCMS foram realizadas usando um Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi com uma coluna SUPELCO® Ascentis Express 3 µm C18 4,5 x 50mm empregando acetonitrila/HPLC de grau água/acetato de amônio a 10 mM onde o solvente A era acetonitrila a 5%, HPLC 95% de grau água com acetato de amônio a 10mM e o solvente B era acetonitrila a 95%, HPLC a 5% de grau água com acetato de amônio a 10mM em um gradiente de B a 0-100% em 8 minutos com retenção de 1 minuto em 2 mL/minuto.



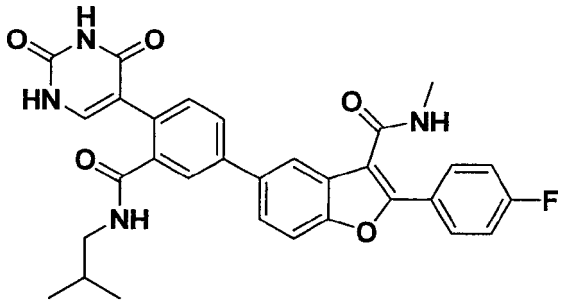
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(2-metilpiridin-3-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 535,90 (M+H), Rt 4,89 min, 100% de pureza.



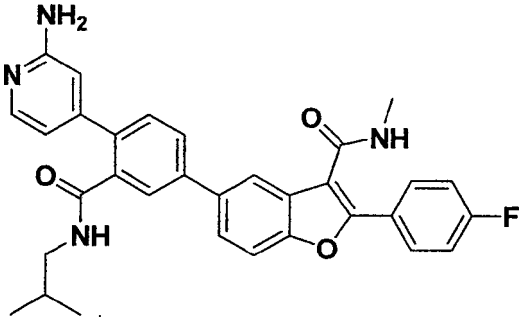
5-(4-(5-Aminopiridin-3-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 536,96 (M+H), Rt 4,37 min, 100% de pureza.



5-(4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

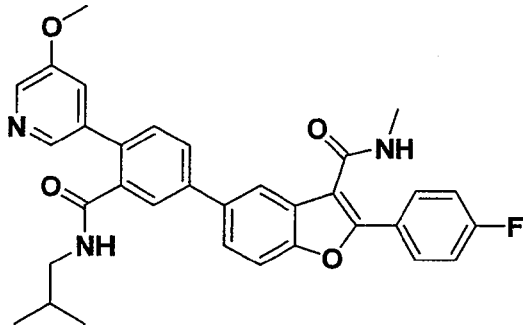
LCMS *m/z* 554,94 (M+H), Rt 3,88 min, 100% de pureza.



5-(4-(2-Aminopiridin-4-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-

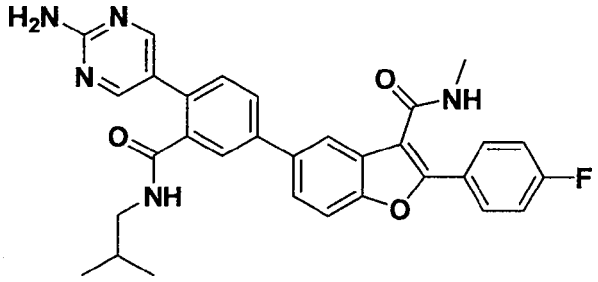
fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 536,97 (M+H), Rt 4,55 min, 100% de pureza.



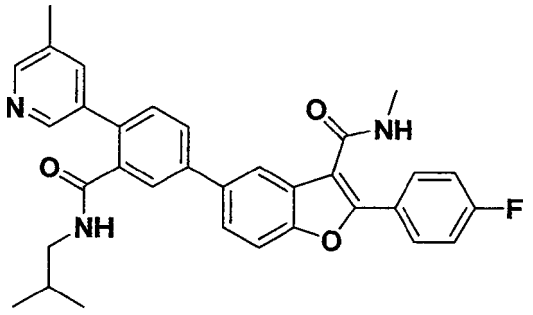
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 551,96 (M+H), Rt 4,97 min, 89% de pureza.



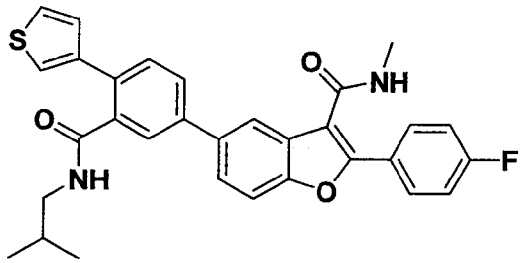
5-(4-(2-Aminopirimidin-5-il)-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 537,97 (M+H), Rt 4,23 min, 96% de pureza.



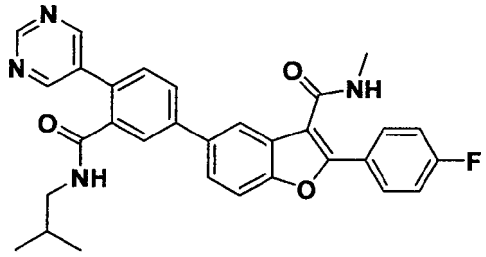
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(5-metilpiridin-3-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 535,95 (M+H), Rt 4,99 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(tiofen-3-il)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

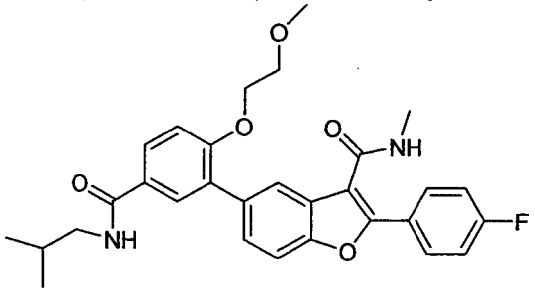
LCMS *m/z* 526,96 (M+H), Rt 5,83 min, 74% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-(pirimidin-5-il)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando CH_3CN/água/TFA onde o solvente A era acetonitrila a 10% / H_2O a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era H_2O a 10%/ acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5u C18 30x100mm em um gradiente de 30-100% de B e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 10 minutes com uma retenção de 10 minutos. Os dados de LC/MS de purificação foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu/LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a 0,1% HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. A pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254 nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água

/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com a retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,61 - 1,74 (m, 1 H), 2,87 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 2,96 (t, *J*=6,27 Hz, 2 H), 7,39 (t, *J*=8,91 Hz, 2 H), 7,64 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,77 - 7,87 (m, 3 H), 7,91 - 8,07 (m, 4 H), 8,47 - 8,60 (m, 2 H), 8,81 (s, 2 H), 9,16 (s, 1 H). LCMS *m/z* 523,22 (M+H), Rt 2,052 min. HPLC Rt 8,908 min. (Sunfire C18), 96,0 % de pureza e 11,353 min. (Gemini C18), 98,6% de pureza.



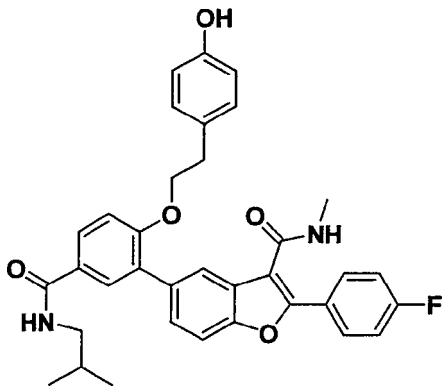
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-metoxietoxi)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas pequeno foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil) fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (33 mg, 0,072 mmol), tetra-hidrofurano (2 mL), trifenilfosfina (37,6 mg, 0,143 mmol), 2-metoxietanol (0,011 mL, 0,139 mmol) e azodicarboxilato de di-*terc*-butila (33,0 mg, 0,143 mmol). O frasco foi grampeado e aquecido a 100° C por 10 minutos. Após retornar para temperatura ambiente tetra-hidrofurano foi removido sob uma corrente de nitrogênio. O produto bruto foi absorvido em 2 mL de acetonitrila e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10%/ água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o

solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30 x 100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 10 minutos. O material desejado foi concentrado até secagem. O sólido branco resultante (41% de rendimento) foi posto sob vácuo alto antes da análise final. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando a LC Shimadzu analítica a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna de LC Shimadzu analítica com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. Mudanças químicas foram registradas em ppm com relação ao solvente deuterado usado. Constantes de acoplamento foram relatadas em hertz. Multiplicidade de pico foi relatada usando as abreviações que seguem: s (singleto), d (dupleto), dd (dupleto de dupletos), t (tripleto), m (multipleto), br (amplo). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (d,

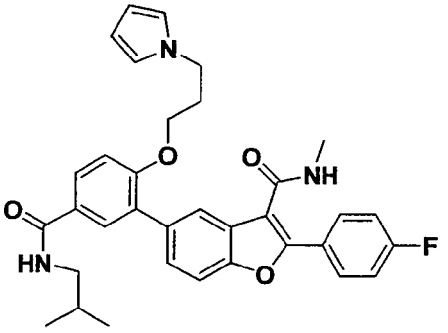
J = 6,53 Hz, 6 H), 1,35 - 1,40 (m, 3 H), 1,96 - 2,08 (m, 1 H), 2,97 - 3,10 (m, 3 H), 3,24 - 3,32 (m, 2 H), 3,73 - 3,82 (m, 2 H), 4,25 - 4,34 (m, 2 H), 7,24 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,63 - 7,72 (m, 2 H), 7,91 (dd, *J* = 8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,94 - 7,99 (m, 2 H), 8,00 - 8,09 (m, 2 H), 8,48 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 519,25 (M+H), Rt 2,292 min. HPLC (Sunfire C18) Rt 10,054 min, 96% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt 11,846 min, 97% de pureza.

Exemplos adicionais de compostos ligados por éter são mostrados abaixo. Os compostos foram sintetizados da mesma maneira que acima. O solvente (tetra-hidrofurano) foi removido sob uma corrente de nitrogênio e os produtos brutos foram dissolvidos em DMF (1,8 mL) e purificados através de HPLC preparativa empregando um sistema de HPLC Prep. DIONEX® equipado com um detector ELS (Difração de Luz Evaporativa). Uma coluna SUPELCO® Ascentis 5µm C18 21,2 x 250mm foi usada com acetonitrila/HPLC de grau água/acetato de amônio a 10mM onde o solvente A era HPLC a 99,9% de grau água com acetato de amônio a 10mM e o solvente B era acetonitrila a 100% em um gradiente de B a 30-95% em 20 minutos com retenção de 2,5 minutos a 20mL/minuto. LCMS foi realizada usando uma Waters ZQ com espectrômetro de massa ESCi com uma coluna SUPELCO® Ascentis Express 3 µm C18 4,5 x 50mm empregando acetonitrila/HPLC de grau água/acetato de amônio a 10mM onde o solvente A era acetonitrila a 5%, HPLC a 95% de grau água com acetato de amônio a 10mM e o solvente B era acetonitrila a 95%, HPLC a 5% de grau água com acetato de amônio a 10mM em um gradiente de B a 0-100% em 8 minutos com retenção de 1 minuto em 2mL/minuto. Os espectros de RMN foram registrados em temperatura ambiente usando um espectrômetro de fluxo de 600 MHz Varian. Mudanças químicas foram relatadas em ppm com relação ao solvente de DMSO-d_6 a 75%/ $CDCl_3$ a 25% (v/v) usado.



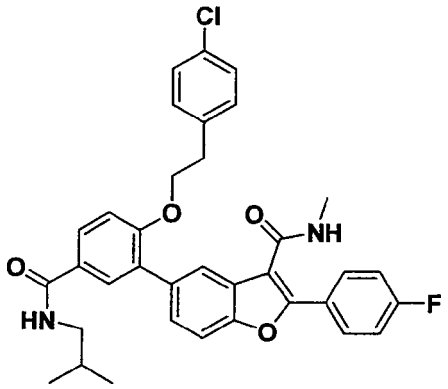
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(4-hidroxifenetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,88 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H), 1,85 (ddd, *J*=13,33, 6,59, 6,44 Hz, 1 H), 2,77 - 2,94 (m, 5 H), 3,08 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 4,20 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 6,59 - 6,68 (m, 2 H), 6,98 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H), 7,13 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,41 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,81 - 7,91 (m, 2 H), 8,00 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 1 H), 8,33 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,39 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 581,48 (M+H), Rt 5,30 min, 90% de pureza.



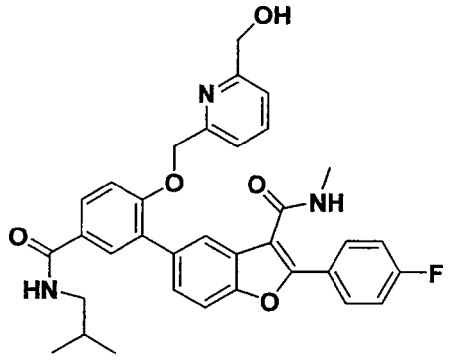
5-(2-(3-(1*H*-Pirrol-1-il)propoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,80 - 1,91 (m, 1 H), 2,07 (m, 2 H), 2,79 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 3,90 - 4,01 (m, 4 H), 5,94 (s, 2 H), 6,61 (s, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 7,58 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,79 - 7,87 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,97 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 2 H), 8,32 - 8,42 (m, 2 H). LCMS *m/z* 568,47 (M+H), Rt 5,98 min, 100% de pureza.



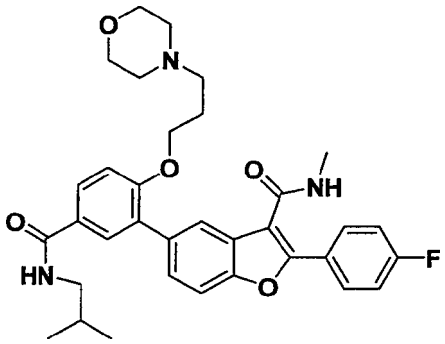
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(4-clorofenetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,88 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H), 1,80 - 1,90 (m, 1 H), 2,84 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 2,96 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 3,08 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 4,26 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,19 (d, *J*=8,20 Hz, 2 H), 7,23 - 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,39 (m, 3 H), 7,58 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,83 - 7,89 (m, 2 H), 8,00 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 2 H), 8,33 (t, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 599,47 (M+H), Rt 6,52 min, 92% de pureza.



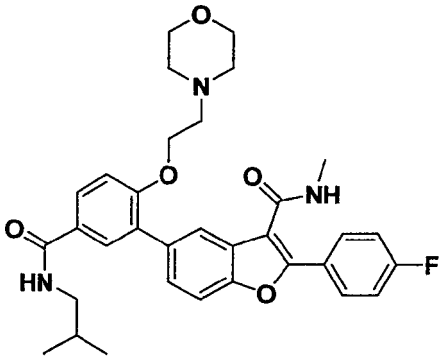
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)metoxi)-5-(isobutilcarbamoil) fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,82 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 7,24 (t, *J*=9,37 Hz, 2 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,60 - 7,65 (m, 1 H), 7,66 - 7,70 (m, 1 H), 7,75 (t, *J*=7,62 Hz, 1 H), 7,84 - 7,90 (m, 2 H), 7,93 (s, 1 H), 7,96 - 8,03 (m, 2 H), 8,36 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,40 (d, 1 H). LCMS *m/z* 582,48 (M+H), Rt 4,57 min, 93% de pureza.



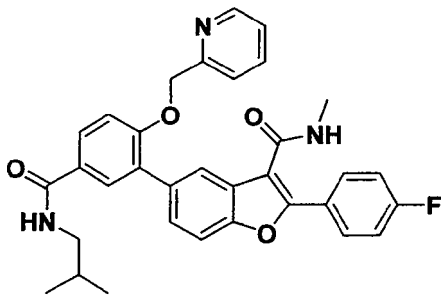
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(3-morfolinopropoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H), 1,77 - 1,91 (m, 3 H), 2,23 - 2,43 (m, 6 H), 2,84 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,08 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 3,53 (s amplo, 4 H), 4,09 (t, *J*=5,86 Hz, 2 H), 7,14 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,53 (d, *J*=9,37 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,98 (dd, *J*=7,91, 5,57 Hz, 2 H), 8,31 - 8,43 (m, 2 H). LCMS *m/z* 588,40 (M+H), Rt 4,05 min, 98,7% de pureza.



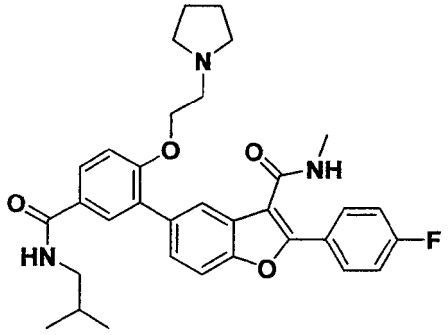
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-morfolinoetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H, 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,38 (s amplo, 4 H), 2,64 (t, *J*=5,57 Hz, 2 H), 2,84 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,08 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 3,52 (t, *J*=4,39 Hz, 4 H), 4,17 (t, *J*=5,57 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,83 - 7,91 (m, 2 H), 7,98 (dd, *J*=8,20, 5,86 Hz, 2 H), 8,35 (t, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,38 (d, 1 H). LCMS *m/z* 574,35 (M+H), Rt 3,95 min, 100% de pureza.



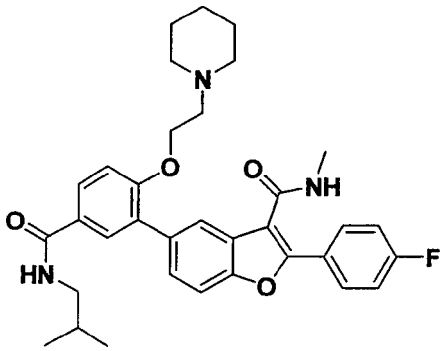
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(piridin-2-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H), 1,82 - 1,91 (m, 1 H), 2,79 - 2,86 (m, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 7,22 - 7,30 (m, 2 H), 7,33 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 7,40 (d, *J*=7,62 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,66 - 7,71 (m, 1 H), 7,76 (t, *J*=7,62 Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 2 H), 8,35 - 8,44 (m, 2 H), 8,53 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 552,29 (M+H), Rt 4,29 min, 100% de pureza.



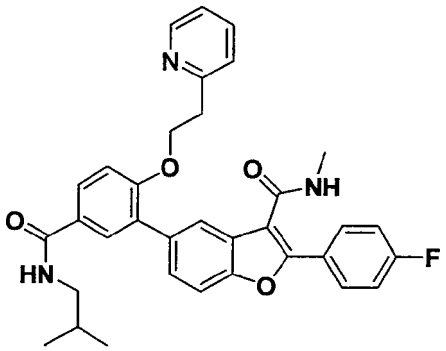
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,64 (s amplo, 4 H), 1,80 - 1,91 (m, 1 H), 2,47 (s amplo, 4 H), 2,75 - 2,82 (m, 2 H), 2,84 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,08 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 4,16 (t, *J*=5,27 Hz, 2 H), 7,16 (d, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,56 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,86 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 2 H), 8,31 - 8,43 (m, 2 H). LCMS *m/z* 558,37 (M+H), Rt 3,52 min, 100% de pureza.



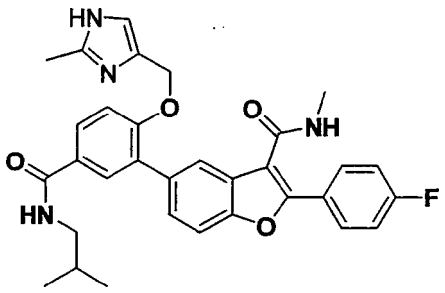
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,32 - 1,38 (m, 2 H), 1,38 - 1,43 (m, 2 H), 1,44 - 1,52 (m, 2 H), 1,79 - 1,93 (m, 1 H), 2,32 - 2,45 (m, 4 H), 2,57 - 2,68 (m, 2 H), 2,84 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,08 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 4,10 - 4,20 (m, 2 H), 7,16 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,61 (q, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,86 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,20, 5,86 Hz, 2 H), 8,31 - 8,44 (m, 2 H). LCMS *m/z* 572,37 (M+H), Rt 3,89 min, 95,4% de pureza.



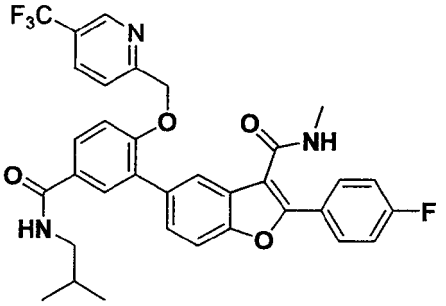
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(piridin-2-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,79 - 1,91 (m, 1 H), 2,84 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 3,08 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 3,21 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 4,47 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 7,20 (dd, *J*=19,92, 8,20 Hz, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 4 H), 7,50 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,79 - 7,91 (m, 3 H), 8,00 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 2 H), 8,34 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,45 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H), 8,51 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 566,34 (M+H), Rt 4,32 min, 100% de pureza.



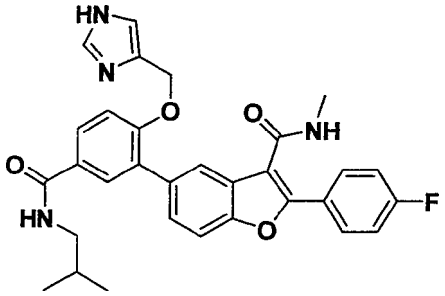
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-((2-metil-1*H*-imidazol-4-il)metoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,85 (dd, *J*=12,01, 6,74 Hz, 1 H), 2,14 - 2,38 (m, 3 H), 2,81 - 2,88 (m, 3 H), 3,04 - 3,12 (m, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 6,91 - 7,03 (m, 1 H), 7,32 (t, *J*=9,08 Hz, 2 H), 7,50 - 7,68 (m, 2 H), 7,70 (d, *J*=6,44 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J*=4,10 Hz, 2 H), 7,86 (d, *J*=11,72 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,96 - 8,04 (m, 1 H), 8,34 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 555,34 (M+H), Rt 3,57 min, 93,3% de pureza.



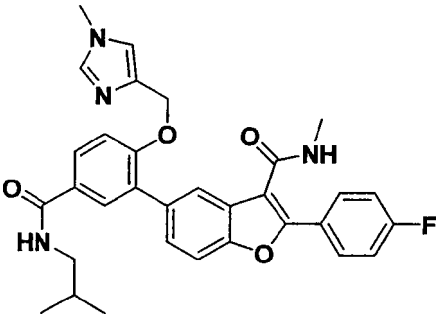
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-((5-(trifluormetil)piridin-2-il)metoxi) fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,90 (d, *J*=7,03 Hz, 6 H), 1,82 - 1,92 (m, 1 H), 2,79 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,27 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,34 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 7,62 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 7,71 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,95 - 8,02 (m, 3 H), 8,16 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 8,39 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,44 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H), 8,90 (s, 1 H). LCMS *m/z* 620,32 (M+H), Rt 5,09 min, 97,9% de pureza.



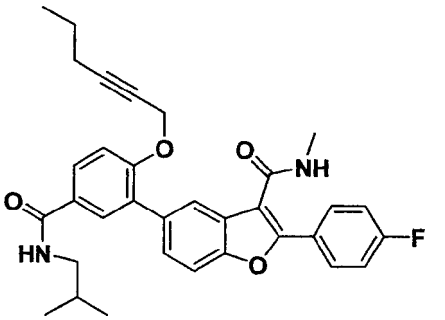
5-(2-((1*H*-Imidazol-4-il)metoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

LCMS *m/z* 541,29 (M+H), Rt 3,51 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-((1-metil-1*H*-imidazol-4-il)metoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

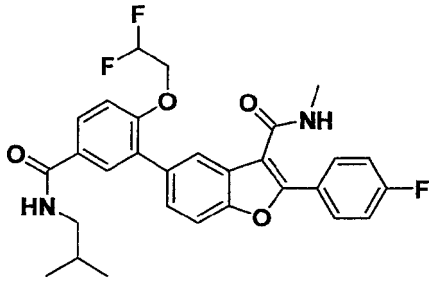
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,83 (dt, *J*=13,48, 6,74 Hz, 1 H), 2,84 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 3,06 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 3,63 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,55 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,63 - 7,70 (m, 3 H), 7,74 (d, *J*=14,65 Hz, 2 H), 7,94 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,39 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 555,35 (M+H), Rt 4,11 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(hex-2-iniloxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

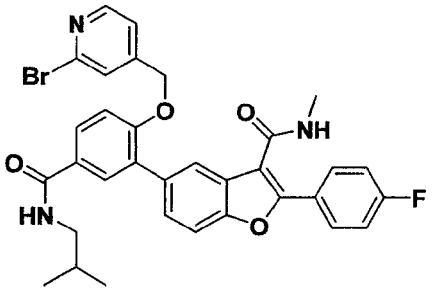
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 0,97 (m, 9 H), 1,36 - 1,48 (m, 2 H), 1,82 - 1,90 (m, 1 H), 2,16 (t, *J*=6,74 Hz, 2 H), 2,84 (d,

J=4,69 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 4,82 (s amplo, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,29 - 7,33 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 2 H), 7,99 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 2 H), 8,36 (t, *J*=5,57 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 541,35 (M+H), Rt 5,20 min, 95,3% de pureza.



5-(2-(2,2-Difluoretoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

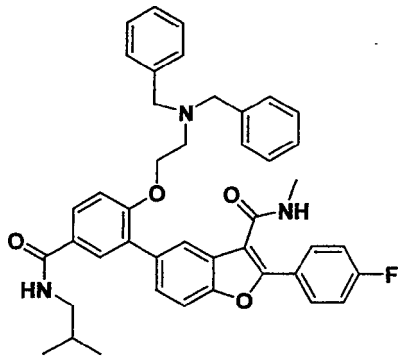
^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,86 (dt, *J*=13,48, 6,74 Hz, 1 H), 2,84 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,44 Hz, 2 H), 4,39 (td, *J*=14,35, 2,93 Hz, 2 H), 6,15 - 6,40 (m, 1 H), 7,23 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,79 Hz, 2 H), 7,56 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 2 H), 8,35 - 8,44 (m, 2 H). LCMS *m/z* 525,27 (M+H), Rt 4,44 min, 97,4% de pureza.



5-(2-((2-Bromopiridin-4-il)metoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (600 MHz, DMSO-d_6/$CDCl_3$) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,44 Hz, 6 H), 1,81 - 1,91 (m, 1 H), 2,82 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H), 3,09 (t, *J*=6,15 Hz, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 7,21 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,33 (t, *J*=8,50 Hz, 2 H), 7,37 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,61 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,89 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,99 (dd, *J*=8,20,

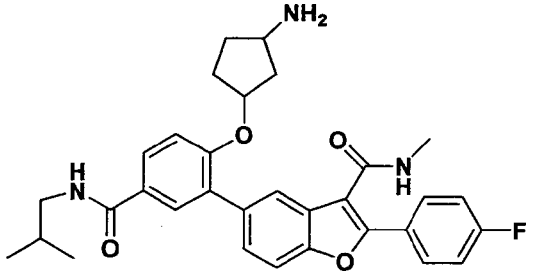
5,27 Hz, 2 H), 8,32 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=4,69 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 630,26 (M+H), Rt 4,71 min, 98,4% de pureza.



5-(2-(2-(Dibenzilamino)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Dados de LC/MS pós-purificação foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu/LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,96 (d, *J* = 6,53 Hz, 6 H), 1,83 - 2,07 (m, 1 H), 2,81 (t, *J* = 5,40 Hz, 2 H), 2,90 (s, 3 H), 3,19 (d, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 3,53 (s, 4 H), 4,10 (t, *J* = 5,40 Hz, 2 H), 6,99 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J* = 5,52, 3,01 Hz, 2 H), 7,17 - 7,23 (m, 8 H), 7,23 - 7,29 (m, 2 H), 7,41 - 7,47 (m, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,75 - 7,82 (m, 2 H), 7,84 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 7,92 (dd, *J* = 8,66, 5,40 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 684,40 (M+H),

Rt = 1,897min. HPLC Rt 14,159 min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.

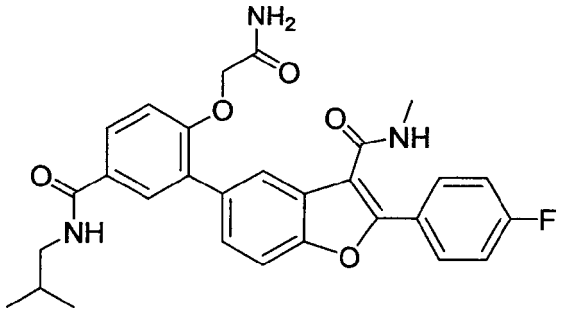


5-(2-(3-Aminociclopentiloxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Dados de LC/MS pós-purificação foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu/LC LC MICROMASS® Platform (ESI+/-) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Luna de 10µm C18, 3,0 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ acetato de amônio a 10mM/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / acetato de amônio a 10mM/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,77 - 1,97 (m, 3 H), 2,04 - 2,19 (m, 2 H), 2,19 - 2,32 (m, 2 H), 2,90 (d, *J* = 4,52 Hz, 3 H), 3,17 (t, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 2 H), 7,04 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,60 - 7,72 (m, 2 H), 7,81 (dd, *J* = 8,66, 2,13 Hz, 1 H), 7,85 (d, *J* = 1,25 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 7,99 - 8,10 (m, 2 H), 8,42 (s amplo, 2 H). LCMS Rt 1,937min, *m/z* 542,34 (M-H) e *m/z* 544,29 (M+H). HPLC Rt 6,870 min. (Sunfire C18), 99,1 % de pureza e 11,133 min. (Gemini C18), 98,9% de pureza.

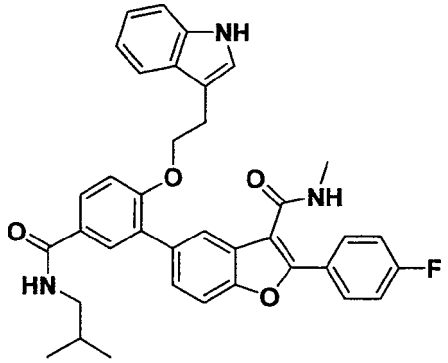
Uma síntese alternativa para esses análogos ligados a éter foi realizada usando molde de fenol em DMF com brometos de alquila e DBU. A um frasco de 2 dram foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (46,0 mg, 0,1 mmol), DMF (2 mL), 4,0 equivalentes de DBU, 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,4mmol) e 3,0 equivalentes (0,3mmol) de brometo de alquila. Os frascos foram vedados e agitados a 75° C em um banho seco. Quando do término da reação, os produtos brutos foram concentrados, diluídos com 2 mL de acetonitrila e purificados usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10%/ acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 4,6 x 100mm em um gradiente de 30-100% de B e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 10 minutos. Os produtos desejados foram evaporados até secagem em um Savant SPEED-VAC® da noite para o dia obtendo 25-60% de rendimento dos éteres desejados como pós. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna

usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto.



5-(2-(2-Amino-2-oxoetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

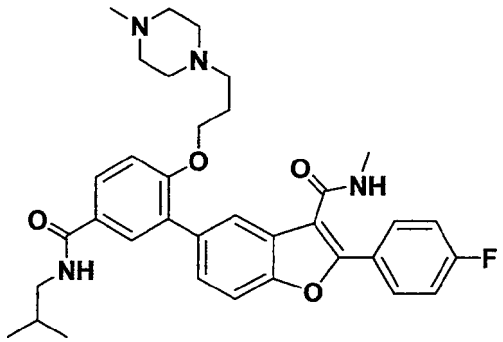
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,86 - 1,02 (m, 6 H), 1,81 - 1,99 (m, 1 H), 2,91 (d, *J* = 4,77 Hz, 3 H), 3,06 - 3,29 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 6,43 (s amplo, 1 H), 6,69 (s amplo, 1 H), 7,08 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,16 - 7,27 (m, 2 H), 7,53 (s amplo, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 2 H), 7,86 (dd, *J* = 8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,09 - 8,19 (m, 2 H). LCMS *m/z* 518,36 (M+H), Rt 1,880 min. HPLC (Sunfire C18) Rt 8,209min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt 11,254 min, 99,8% de pureza.



5-(2-(2-(1*H*-Indol-3-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

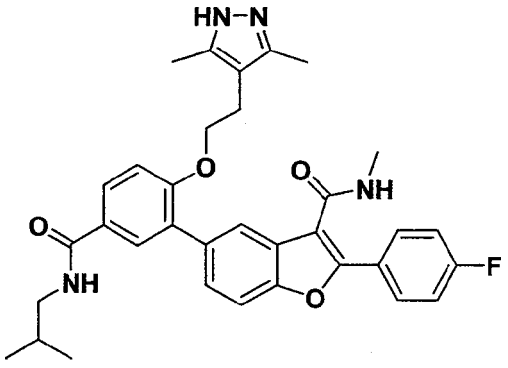
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,92 - 1,04 (m, 6 H), 1,87 - 2,03 (m, 1 H), 2,95 (s, 3 H), 3,15 - 3,24 (m, 4 H), 4,37 (t, *J* = 6,71 Hz, 2 H),

6,94 (t, *J* = 7,48 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 7,07 (t, *J* = 7,63 Hz, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 3 H), 7,44 - 7,50 (m, 2 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,84 (td, *J* = 4,27, 2,44 Hz, 2 H), 7,88 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 7,94 - 8,03 (m, 2 H). LCMS *m/z* 604,31 (M+H), Rt 2,621 min. HPLC Rt 11,054 min. (Sunfire C18), 98,1 % de pureza e 12,561 min. (XBridge fenila C18), 97,8% de pureza.



5-(2-(2-(1*H*-Indol-3-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

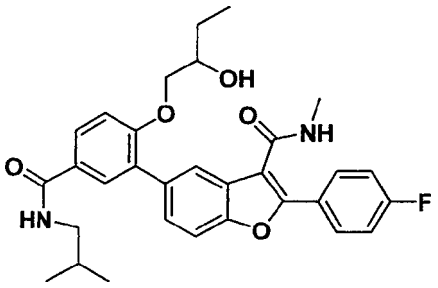
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,87 - 1,03 (m, 6 H), 1,83 - 2,00 (m, 1 H), 2,17 (dd, *J* = 9,77, 5,49 Hz, 2 H), 2,81 - 2,90 (s, 3 H), 2,90 - 3,00 (s, 3 H), 3,12 - 3,25 (m, 4 H), 3,42 (s amplo, 8 H), 4,21 (t, *J* = 5,65 Hz, 2 H), 7,17 (d, *J* = 8,85 Hz, 1 H), 7,22 - 7,33 (m, 2 H), 7,53 (dd, *J* =8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 8,24 Hz, 1 H), 7,86 (td, *J* = 8,47, 2,29 Hz, 3 H), 7,89 - 7,96 (m, 2 H). LCMS *m/z* 601,36 (M+H), Rt 1,375 min. HPLC Rt 6,010 min. (Sunfire C18), 99,3% de pureza e 11,793 min. (XBridge fenila C18), 98,4% de pureza.



5-(2-(2-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-4-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

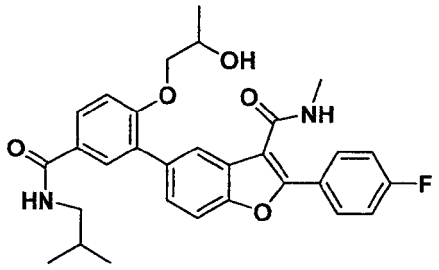
^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,89 - 1,01 (m, 6 H), 1,86 -

1,98 (m, 1 H), 2,02 (s, 6 H), 2,90 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 3,14 - 3,22 (m, 2 H), 4,24 (t, *J*=5,95 Hz, 2 H), 7,18 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,24 - 7,33 (m, 2 H), 7,37 (dd, *J*=8,39, 1,68 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,68 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H), 7,85 (dd, *J*=8,70, 2,29 Hz, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 2 H). LCMS *m/z* 583,32 (M+H), Rt 1,698 min. HPLC Rt 7,270 min. (Sunfire C18), 92,6 % de pureza e 11,994 min. (XBridge fenila C18), 92,0% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxibutoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

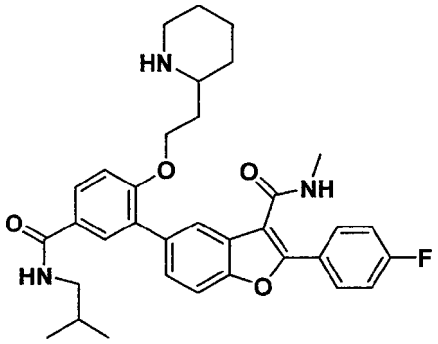
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,93 - 1,15 (m, 9 H), 1,45 - 1,61 (m, 1 H), 1,61 - 1,77 (m, 1 H), 2,01 (dt, *J*=13,55, 6,78 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,27 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,81 - 3,90 (m, 1 H), 4,10 (d, *J*=5,02 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,28 - 7,38 (m, 2 H), 7,62 - 7,72 (m, 2 H), 7,91 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,96 (d, *J*=2,01 Hz, 2 H), 8,00 - 8,08 (m, 2 H). LCMS *m/z* 533,30 (M+H), Rt 2,238 min. HPLC Rt 11,383 min. (Sunfire C18), 95,4 % de pureza e 11,896 min. (XBridge fenila C18), 98,5% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxipropoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

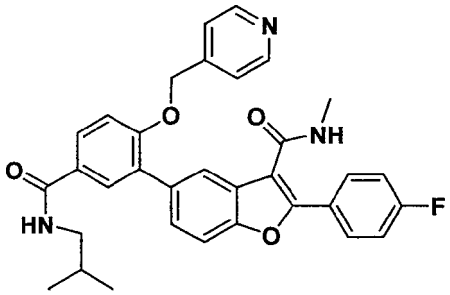
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,27 (d, *J*=6,27 Hz, 3 H), 1,93 - 2,08 (m, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 3,27 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,97 - 4,15 (m, 3 H), 7,23 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J*=8,91 Hz, 2 H), 7,67 (d, *J*=1,00 Hz, 2 H), 7,86 - 7,93 (m, 1 H), 7,96 (d, *J*=2,26 Hz, 2 H),

8,03 (dd, *J*=9,04, 5,27 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 519,28 (M+H), Rt 2,100 min. H-PLC Rt 9,279 min. (Sunfire C18), 98,4 % de pureza e 11,674 min. (XBridge fenila C18), 98,8% de pureza.



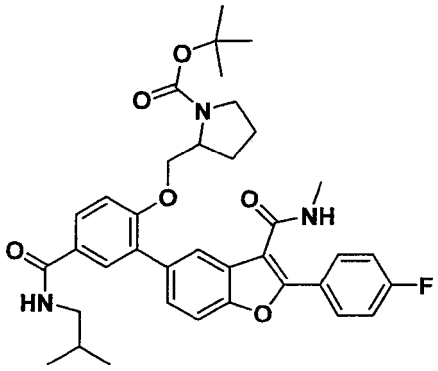
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(piperidin-2-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,92 - 1,04 (m, 6 H), 1,32 - 1,48 (m, 2 H), 1,59 (d, *J*=14,34 Hz, 1 H), 1,78 (s amplo, 2 H), 1,88 - 2,06 (m, 3 H), 2,11 - 2,25 (m, 1 H), 2,85 (m, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 3,11 - 3,27 (m, 4 H), 4,17 - 4,37 (m, 2 H), 7,23 (d, *J*=8,85 Hz, 1 H), 7,26 - 7,36 (m, 2 H), 7,55 (dd, *J*=8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,70 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,83 - 8,01 (m, 5 H). LCMS *m/z* 572,33 (M+H), Rt 1,663 min. HPLC Rt 7,638 min. (Sunfire C18), 98,8 % de pureza e 12,003 min. (XBridge fenila C18), 97,3% de pureza.



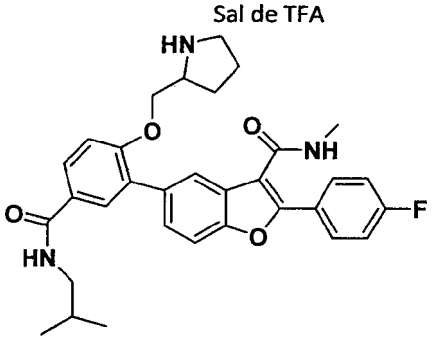
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(piridin-4-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H), 1,83 - 2,07 (m, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 3,22 (d, *J*=7,02 Hz, 2 H), 5,54 (s, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 3 H), 7,62 (dd, *J*=8,55, 1,53 Hz, 1 H), 7,65 - 7,72 (m, 1 H), 7,88 - 7,99 (m, 5 H), 8,01 (d, *J*=6,41 Hz, 2 H), 8,79 (d, *J*=6,71 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 552,28 (M+H), Rt 1,600 min. HPLC Rt 6,831 min. (Sunfire C18), 99,5 % de pureza e 11,871 min. (XBridge fenila C18), 99,3% de pureza.



2-((2-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-(isobutilcarbamoil)fenoxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila

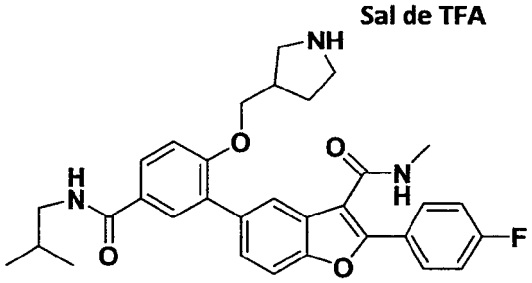
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,48 (s, 9 H), 1,65 - 1,84 (m, 2 H), 1,91 - 2,12 (m, 3 H), 3,02 (s, 3 H), 3,06 - 3,21 (m, 1 H), 3,27 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H), 3,29 - 3,34 (m, 1 H), 4,09 (s amplo, 1 H), 4,18 - 4,30 (m, 2 H), 7,26 (d, *J*=7,53 Hz, 1 H), 7,29 - 7,37 (m, 2 H), 7,58 (s amplo, 1 H), 7,68 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,82 - 7,96 (m, 3 H), 7,99 - 8,08 (m, 2 H). LCMS *m/z* 666,32 (M+Na), Rt 2,716 min. HPLC Rt 11,711 min. (Sunfire C18), 98,4 % de pureza e 12,663 min. (XBridge fenila C18), 98,8% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA.

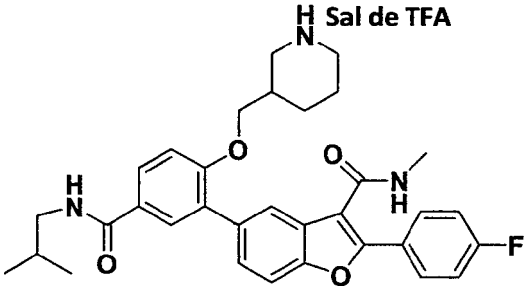
A um RBF de 10 mL foram adicionados dicloroetano (1 mL), 2-((2-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-(isobutilcarbamoil)fenoxi)metil)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butila (10,2 mg, 15,8 µmols) e TFA, ácido trifluoracético, (800 µL). A solução foi agitada poor 30 minutos em temperatura ambiente, então evaporada no rotovap. O produto foi diluído com dicloroetano e evaporado mais uma vez para dar um sólido branco (99% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,04

(d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,93 - 2,12 (m, 4 H), 2,24 - 2,37 (m, 1 H), 3,00 (s, 3 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,25 - 3,30 (m, 2 H), 3,30 - 3,36 (m, 1 H), 4,10 (dd, *J*=7,15, 2,89 Hz, 1 H), 4,29 (dd, *J*=10,67, 7,15 Hz, 1 H), 4,51 (dd, *J*=10,54, 3,26 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,35 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,60 (dd, *J*=8,53, 1,51 Hz, 1 H), 7,73 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,92 - 8,08 (m, 5 H). LCMS *m/z* 544,22 (M+H), Rt 1,577 min. HPLC Rt 6,775 min. (Sunfire C18), 99,7 % de pureza e 11,724 min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(pirrolidin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

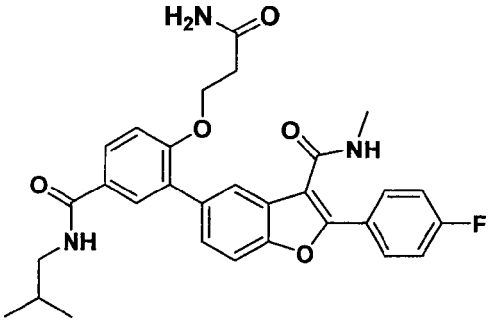
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,77 - 1,98 (m, 2 H), 2,10 (dd, *J*=13,05, 6,78 Hz, 1 H), 2,76 - 2,86 (m, 1 H), 2,88 - 2,98 (m, 3 H), 3,18 (t, *J*=6,40 Hz, 5 H), 3,55 (s amplo, 1 H), 4,02 - 4,26 (m, 2 H), 7,08 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,48 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,70 (t, *J*=5,77 Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H), 7,94 (dd, *J*=9,79, 1,76 Hz, 2 H), 7,99 (dd, *J*=8,91, 5,40 Hz, 2 H). HPLC Rt 6,130 min. (Sunfire C18), 98,9 % de pureza e 10,184 min. (XBridge fenila C18), 98,6% de pureza. LCMS *m/z* 544,18 (M+H), Rt 1,557min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

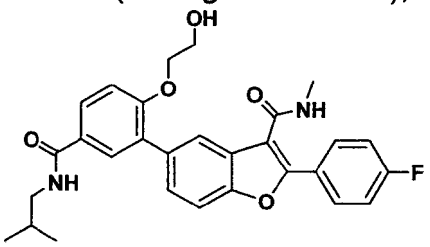
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,40 - 1,57 (m, 1 H), 1,75 - 2,00 (m, 4 H), 2,33 (s amplo, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 5 H),

3,18 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 3,32 (d, *J*=12,05 Hz, 1 H), 3,45 (d, *J*=10,79 Hz, 1 H), 3,90 - 4,12 (m, 2 H), 7,03 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,22 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,47 (dd, *J*=8,53, 1,51 Hz, 1 H), 7,58 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,71 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H), 7,75 - 7,86 (m, 2 H), 7,92 (s, 2 H), 8,01 (dd, *J*=8,78, 5,52 Hz, 2 H). LCMS m/z 558,20 (M+H), Rt 1,595min. HPLC Rt 6,443 min. (Sunfire C18), 99,2 % de pureza e 10,418 min. (XBridge fenila C18), 99,2% de pureza.



5-(2-(3-Amino-3-oxopropoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 6 H), 1,77 (dt, *J*=6,71, 3,29 Hz, 1 H), 1,89 (dt, *J*=13,36, 6,74 Hz, 1 H), 2,65 (s amplo, 1 H), 2,96 (s, 3 H), 3,10 - 3,21 (m, 3 H), 3,60 - 3,65 (m, 1 H), 6,90 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,48 - 7,56 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,73 - 7,80 (m, 2 H), 7,84 (t, *J*=5,40 Hz, 1 H), 7,89 (s amplo, 1 H), 7,92 - 8,03 (m, 3 H). LCMS Rt 1,835min, *m/z* 532,26 (M+H). HPLC Rt 7,465 min. (Sunfire C18), 100% de pureza e 10,929 min. (XBridge fenila C18), 92,9% de pureza.



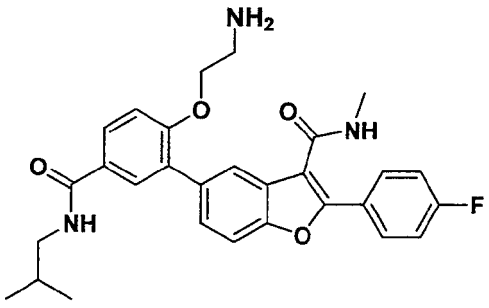
2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de tampa com rosca pequeno foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (92 mg, 0,2 mmol) em DMF (4 mL), (2-Bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano (0,129 mL, 0,600 mmol) e DBU (0,121 mL, 0,800 mmol). O frasco foi tampado e agitado a 80° C da noite para o dia. A DMF foi removida

sob uma corrente de nitrogênio para dar um óleo castanho que foi absorvido em 6 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/acetato de amônio a 10mM onde o solvente A era acetonitrila a 5% / H_2O a 95% / acetato de amônio a 10 mM e o solvente B era H_2O a 5% / acetonitrila a 95% / acetato de amônio a 10mM com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 30 mL/min durante 8 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi removido no rotovap para dar 44 mg do álcool protegido com TBS como um óleo incolor claro. LCMS *m/z* 619,47 (M+H), Rt 3,123 min, 96% de pureza. Ao álcool protegido com TBS foram então adicionados 2,5 mL de tetra-hidrofurano junto com 2 eq. de solução de HCl a 1M (0,14 mmol, 140 µL). A mistura foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de separação, diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio, salmoura e seca em sulfato de magnésio. O solvente orgânico foi evaporado e o produto posto sob vácuo. O produto bruto foi diluído com 2 mL de acetonitrila e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/acetato de amônio onde o solvente A era acetonitrila a 5% / H_2O a 95% / acetato de amônio a 10mM e o solvente B era H_2O a 5% / acetonitrila a 95% / acetato de amônio a 10mM com uma coluna XBridge C18 5µm OBD 19 x 100mm em um gradiente de 30-100% de B e a taxa de fluxo de 20 mL/min durante 7 minutos com retenção de 13 minutos. 18,3 mg de um sólido branco (17% de rendimento, 2 etapas) foram obtidos após evaporação do solvente.

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,80 - 1,98 (m, 1 H), 2,91 (d, *J* = 4,77 Hz, 3 H), 3,13 - 3,23 (m, 2 H), 3,79 (t, *J* = 4,89 Hz, 2 H), 4,10 (t, *J* = 4,89 Hz, 2 H), 7,08 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,21 (t, *J* = 8,78 Hz, 2 H), 7,52 (s amplo, 1 H), 7,52 - 7,54 (m, 2 H), 7,59 (s amplo, 1 H), 7,84 (dd, *J* = 8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J* = 2,26 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,09 - 8,20 (m, 2 H). LCMS *m/z* 505,36 (M+H), Rt 2,013min. HPLC Rt 8,901 min. (Sunfire C18), 92,5 % de pureza e 11,479 min. (XBridge fenila C18), 92,0% de pureza. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica

Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto.

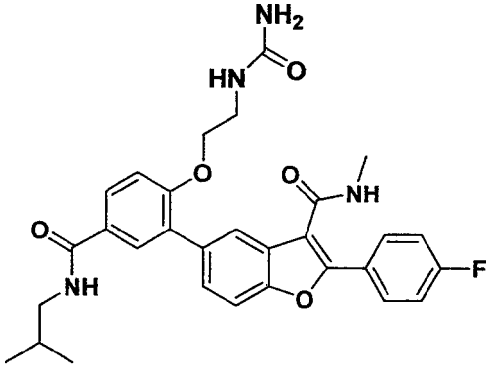


5-(2-(2-Aminoetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de 2 dram foi adicionada 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (92,0 mg, 0,20 mmol) em 3 mL de DMF junto com 2-(2-bromoetil) isoindolino-1,3-diona (152 mg, 0,600 mmol) e DBU (0,120 mL, 0,800 mmol). O frasco foi tampado e

agitado a 75° C de um dia para o outro. A mistura de reação bruta foi então evacuada até quase secagem, absorvida em 6 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10%/ acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 40-100% e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 10 minutos com retenção de 10 minutos para dar 5-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco (30mg, 23% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 2,97 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,14 - 3,26 (m, 2 H), 4,06 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 4,47 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J*=9,29 Hz, 1 H), 7,36 - 7,49 (m, 4 H), 7,74 - 7,86 (m, 5 H), 7,97 - 8,02 (m, 2 H), 8,11 - 8,17 (m, 2 H), 8,20 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H). LCMS *m/z* 634,25 (M+H), Rt 2,408 min. HPLC Rt 9,339 min. (Sunfire C18), 100% de pureza e 11,696 min. (Gemini C18), 98,9% de pureza. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de 30-100% de B (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge fenila C18 3µm 4,6 x

150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 30-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10 mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A um RBF de 100mL equipado com um condensador de refluxo foi adicionada 5-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (26,4 mg, 0,042 mmol) em metanol e solução de hidrazina anidra (1,308 µL, 0,042 mmol) (Aldrich, 215155-50G). O frasco foi posto em um banho de óleo pré-equilibrado e refluxo por 2 horas. O produto bruto foi concentrado no rotovap para remover metanol, diluído com diclorometano, lavado com solução de hidróxido de sódio a 0,5M e extraído. O solvente foi removido e o produto bruto foi purificado usando a HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% mencionada acima com um gradiente de B a 20-100% para dar (13 mg, 58%) de um sólido branco. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,91 (dt, *J*=13,55, 6,78 Hz, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 3,18 (d, *J*=7,28 Hz, 2 H), 3,33 (t, *J*=5,02 Hz, 2 H), 4,30 (t, *J*=5,14 Hz, 2 H), 7,21 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,26 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,50 - 7,59 (m, 1 H), 7,60 - 7,68 (m, 1 H), 7,81 - 8,00 (m, 5 H). LCMS *m/z* 504,31 (M+H), Rt 1,538 min. HPLC Rt 6,435 min. (Sunfire C18), 97,1 % de pureza e 11,376 min. (XBridge fenila C18), 100% de pureza.

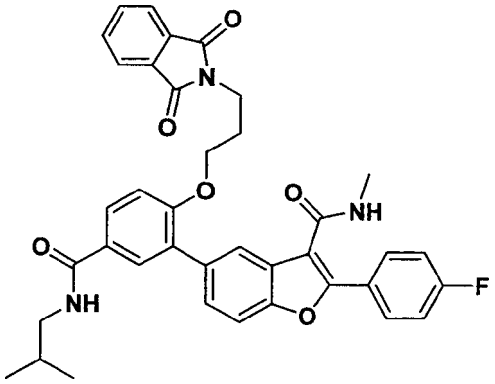


2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-ureidoetoxi)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de 2 dram foi adicionada 5-(2-(2-aminoetoxi)-5-

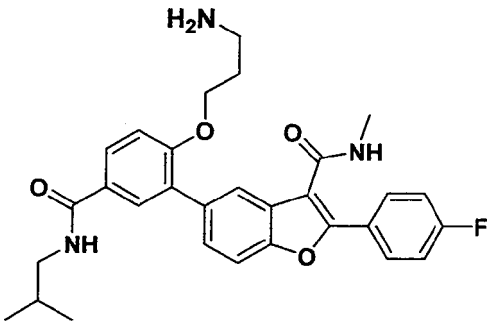
(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (22,7 mg, 0,045 mmol) em etanol (2 mL) junto com água (0,667 mL) e cianeto de potássio (5,34 µL, 0,135 mmol). O frasco foi vedado e a mistura aquecida até 80° C com agitação por 24 horas. 3 equivalentes adicionais de cianato de potássio foram adicionados à mistura de reação e o frasco novamente tampado e aquecido por 3 dias. A mistura de reação bruta foi evaporada, diluída com acetonitrila, filtrada e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30x100mm em um gradiente de 30-100% de B e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 6 minutos. O solvente foi evaporado para dar 10 mg (40%) de um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de

amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,82 - 1,98 (m, 1 H), 2,88 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,14 - 3,23 (m, 2 H), 3,47 (q, *J*=4,94 Hz, 2 H), 4,03 (t, *J*=4,52 Hz, 2 H), 5,55 (s amplo, 1 H), 6,18 (s amplo, 1 H), 7,03 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,46 - 7,51 (m, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,80 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,84 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 7,91 - 8,02 (m, 3 H), 8,22 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H).LCMS Rt 1,988 min, *m/z* 547,24 (M+H). HPLC Rt 8,126 min. (Sunfire C18), 99,7 % de pureza e 11,214 min. (Gemini C18), 99,5% de pureza.



5-(2-(3-(1,3-Dioxoisoindolin-2-il)propoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

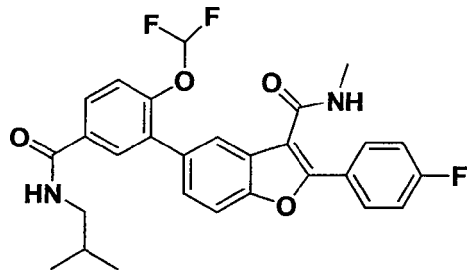
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,81 - 1,97 (m, 1 H), 2,09 (m, 2 H), 2,90 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,12 - 3,26 (m, 2 H), 3,79 (t, *J*=6,65 Hz, 2 H), 4,11 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 7,03 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,45 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 7,51 - 7,56 (m, 1 H), 7,59 (dd, *J*=8,78, 1,76 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 4 H), 7,79 - 7,90 (m, 3 H), 8,08 - 8,24 (m, 2 H). LCMS *m/z* 648,19 (M+H), Rt 2,458 min. HPLC Rt 10,158 min. (Sunfire C18), 99,4 % de pureza e 12,111 min. (Gemini C18), 99,7% de pureza.



5-(2-(2-Aminoetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 2,15 (m, 2 H), 2,91 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,08 - 3,24 (m, 4 H), 4,17 (t, *J*=5,65 Hz, 2 H), 7,06 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,53 - 7,66 (m, 2 H), 7,82 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 2 H), 7,90 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 7,95 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,97 - 8,05 (m, 2 H), 8,28 (s amplo, 2 H). LCMS Rt 1,537 min, *m/z* 518,16 (M+H). HPLC Rt 10,734 min. (Sunfire C18), 99,2% de pureza e 10,881 min. (Gemini C18), 99,3% de pureza. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma PHENOMENEX® Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio 10mM com um gradiente de B

a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto.



5-(2-(Difluormetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas pequeno foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil) fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (23,02 mg, 0,05 mmol), acetonitrila (400 µL), água (400 µL) e 2-cloro-2,2-diflúor-1-feniletanona (47,6 mg, 0,250 mmol). O frasco foi vedado e a mistura de reação foi submetida a aquecimento com micro-ondas (BIOTAGE® Initiator) a 110° C por 8 minutos. A mistura de reação bruta foi diluída mais com acetonitrila, filtrada e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30x100mm em um gradiente de 30-100% de B e a taxa de fluxo de 40 mL/min durante 10 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi evaporado para dar produto (35%) como um sólido branco. ^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,86 - 1,01 (m, 6 H), 1,89 (dt, *J* = 13,50, 6,83 Hz, 1 H), 2,90 (d, *J* = 4,58 Hz, 3 H), 3,12 - 3,28 (m, 2 H), 6,61 - 7,04 (m, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,54 Hz, 1 H), 7,49 (dd, *J* = 8,55, 1,83 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J* = 4,27 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 8,55 Hz, 1 H), 7,78 (t, *J* = 5,49 Hz, 1 H), 7,82 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H), 7,91 (dd, *J* = 8,55, 2,44 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J* = 2,14 Hz, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H). LCMS *m/z* 511,21 (M+H), Rt 2,393 min. HPLC Rt 12,213 min. (Sunfire C18), 99,3 % de pureza e 15,427 min. (XBridge C18), 99,8% de pureza. Os dados de LC/MS foram

obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com umacoluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de 30-100% de B (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters Fenil X-Bridge C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 30-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto.

3-Bromo-*N*-isobutil-5-isopropoxibenzamida

A um frasco de rosca em cima grande foram adicionados ácido 3-bromo-5-hidroxibenzoico (1 g, 4,61 mmols), piridina (10 mL), *N*1-((etilimino)metileno)-*N*3,*N*3-dimetilpropano-1,3-diamina, HCl (0,972 g, 5,07 mmols) (EDAC) junto com 2-metilpropan-1-amina (0,504 mL, 5,07 mmols). O frasco foi tampado e a mistura agitada de um dia para o outro. A mistura de reação foi acidificada com 10 mL de uma solução de HCl a 1M fria. A mistura foi diluída com diclorometano, extraída, lavada com salmoura e seca em sulfato de magnésio. A mistura de reação foi filtrada, então adicionada em cima de um cartucho de sílica-gel Thomson de 240 g. O produto foi eluído com metanol a 0-12% (3000mL) em diclorometano para dar 3-bromo-5-hidróxi-*N*-

isobutilbenzamida (95%) como um sólido amarelo. LCMS Rt 1,632 min, *m/z* 273,99 (M+H), 93% de pureza. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de 30-100% de B (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. Ao tubo vedado foram adicionados 3-bromo-5-hidróxi-*N*-isobutilbenzamida (380,4 mg, 1,398 mmol), DMF (15 mL), 2-iodopropano (0,210 mL, 2,097 mmols) e carbonato de potássio (290 mg, 2,097 mmols). O tubo foi vedado e aquecido para 90° C da noite para o dia. A mistura de reação foi resfriada, transferida para um funil de separação, diluída com acetato de etila e extraída. A solução orgânica foi lavada com HCl a 1M, salmoura, seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada até secar. O óleo laranja resultante foi absorvido em diclorometano e purificado usando a BIOTAGE® Horizon com uma coluna de sílica-gel Thomson 110g empregado metanol 0-5% e 2000 mL de solvente para dar um rendimento quase quantitativo de

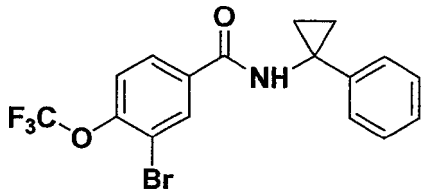
3-bromo-*N*-isobutil-5-isopropoxibenzamida como um sólido amarelo claro. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minu-

tos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de 30-100% de B (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,87 - 1,04 (m, 6 H), 1,23 - 1,37 (m, 6 H), 1,79 - 2,00 (m, 1 H), 3,25 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 4,57 (dt, *J*=12,05, 6,02 Hz, 1 H), 6,29 (s amplo, 1 H), 7,08 - 7,19 (m, 1 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H). LCMS Rt 2,413 min, *m/z* 315,01 (M+H), 95% de pureza.

3-Bromo-*N*-isobutil-4-(trifluormetoxi)benzamida

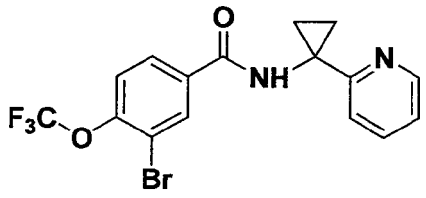
A um frasco de rosca em cima grande foram adicionados ácido 3-bromo-4-(trifluormetoxi)benzoico (100 mg, 0,351 mmol), piridina (5 mL), 2-metilpropan-1-amina (0,038 mL, 0,386 mmol), *N*1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina, HCl (EDAC) (74,0 mg, 0,386 mmol) e HATU, hexafluorfosfato de 2-(7-aza-1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio, (400 mg, 1,053 mmol) previamente sintetizados. O frasco foi tampado e agitado da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação bruta foi diluída com metanol e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando metanol/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era metanol a 10% / água a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / metanol a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 30-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 9 minutos com retenção de 11 minutos para dar 75 mg (62%) de um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%

/ HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,98 - 1,11 (m, 6 H), 1,91 - 2,09 (m, 1 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 7,57 (dd, *J*=8,53, 1,51 Hz, 1 H), 7,96 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 8,25 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,68 (s amplo, 1 H). HPLC Rt 17,141 min. (Sunfire C18), 99,5 % de pureza e 15,912 min. (Gemini C18), 100% de pureza. LCMS Rt 2,367 min, *m/z* 341,99 (M+H).



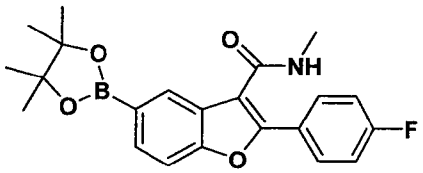
3-Bromo-*N*-(1-fenilciclopropil)-4-(trifluormetoxi)benzamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,40 (d, *J* = 4,52 Hz, 4 H), 7,16 - 7,30 (m, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 4 H), 7,58 (dd, *J* = 8,66, 1,38 Hz, 1 H), 7,99 (dd, *J* = 8,66, 2,13 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 2,01 Hz, 1 H), 9,42 (s amplo, 1 H). LCMS Rt 2,56 min, *m/z* 401,97 (M+H). HPLC Rt 15,171 min. (Sunfire C18), 98,8 % de pureza e 16,066 min. (Gemini C18), 100% de pureza.



3-Bromo-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-4-(trifluormetoxi)benzamida

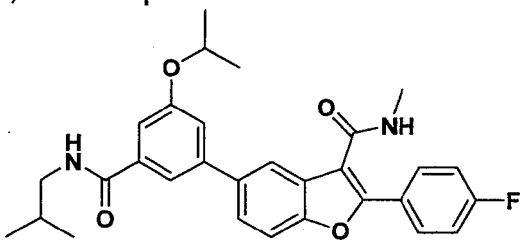
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,70 - 1,80 (m, 2 H), 1,80 - 1,91 (m, 2 H), 7,57 (dd, *J*=8,78, 1,25 Hz, 1 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 8,03 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 8,33 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,43 (t, *J*=8,03 Hz, 1 H), 8,63 (d, *J*=5,52 Hz, 1 H). LCMS Rt 1,420 min, *m/z* 402,95 (M+H). HPLC Rt 5,611 min. (Sunfire C18), 93,8 % de pureza e 11,206 min. (Gemini C18), 98,4% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida

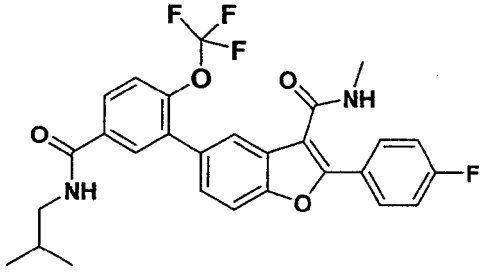
A um tubo vedado foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (2,000 g, 4,79 mmols), dioxana (20 mL), trietilamina (1,993 mL, 14,38 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (4,87 g, 19,17 mmols) e finalmente $PdCl_2$(dppf) (0,235 g, 0,144 mmol). O frasco recebeu fluxo de N_2, foi vedado e aquecido da noite para o dia em um banho de óleo a 80° C. A mistura de reação foi resfriada, diluída com diclorometano e lavada com solução de HCl a 0,1M, então salmoura. A mistura marrom foi passada por um tampão de sulfato de magnésio/CELITE® 1:1 para dar um sólido marro escuro após evaporação do solvente. O produto bruto foi absorvido em 50 mL de diclorometano e adicionado à parte superior de um cartucho de sílica-gel Thomson de 240 g pré-equilibrado. O produto foi eluído com metanol 0-2% em diclorometano para dar um rendimento de 80% de 2-(4-fluorfenil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida como um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,34 (s, 12 H), 2,92 - 2,95 (m, 3 H), 7,20 (t, *J*=8,91 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J*=8,28 Hz, 2 H), 7,74 (dd,

J=8,28, 1,00 Hz, 1 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,14 (s, 1 H). LCMS *m/z* 396,18 (M+H), Rt 2,455 min, 90% de pureza.



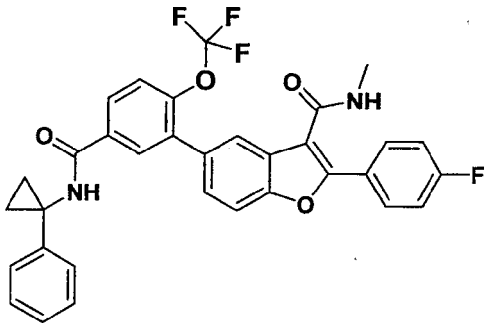
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-isopropoxifenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas de tamanho médio foram adicionados 1 (465 mg, 1,0 mmol), dioxana (15 mL), água (1,500 mL), 3-bromo-*N*-isobutil-5-isopropoxibenzamida (377 mg, 1,200 mmol), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (82 mg, 0,200 mmol), fosfato de potássio, tribásico (849 mg, 4,00 mmols) e finalmente acetato de paládio(II) (44,9 mg, 0,200 mmol). O frasco foi tampado e submetido a aquecimento com micro-ondas (150° C) em um BIOTAGE® Initiator por 13 minutos. A mistura de reação foi diluída com 150mL de diclorometano, lavada com solução de HCl a 1M, então água e finalmente salmoura. A solução foi filtrada em um tampão de 1:1 de CELITE®/sulfato de magnésio, então evaporada para dar um óleo marrom. O produto bruto foi absorvido em diclorometano e adicionado à parte superior de um cartucho de sílica-gel BIOTAGE® de 100 g pré-equilibrado. O produto foi eluído com uma mistura de solvente de metanol em diclorometano a 0-3% para dar produto como um sólido castanho claro. (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,35 (d, *J*=6,02 Hz, 6 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H), 2,90 - 2,98 (m, 3 H), 3,14 - 3,29 (m, 2 H), 4,66 - 4,82 (m, 1 H), 7,18 - 7,25 (m, 2 H), 7,26 - 7,29 (m, 1 H), 7,38 - 7,42 (m, 1 H), 7,48 (m, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 2 H), 7,65 - 7,72 (m, 2 H), 7,96 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 2 H). LCMS Rt 2,588 min, *m/z* 503,25 (M+H), 98% de pureza.



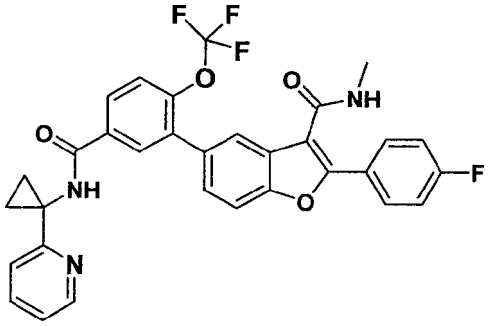
2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(trifluormetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5mm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Fenil XBridge C18 3,5mm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,94 (dd, *J*=6,78, 2,26 Hz, 6 H), 1,82 - 1,97 (m, 1 H), 2,90 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,12 - 3,24 (m, 2 H), 7,17 - 7,29 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 2 H), 7,61 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,71 - 7,81 (m, 2 H), 7,83 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,92 - 7,98 (m, 1 H), 7,99 - 8,05 (m, 1 H), 8,07 - 8,15 (m, 2 H). LCMS Rt 2,565min, *m/z* 529,13 (M+H). HPLC Rt 11,166 min. (Sunfire C18), 99,5 % de pureza e 11,813 min. (Fenila XBridge C18), 86,7% de pureza.



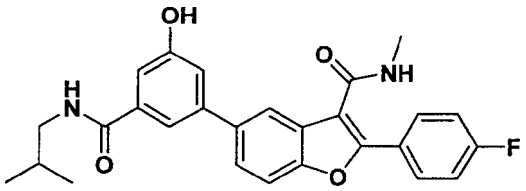
2-(4-Fluorfenil)-*N*-metil-5-(5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)-2-(trifluormetoxi) fenil)benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,20 - 1,39 (m, 4 H), 2,89 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 7,06 - 7,15 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 4 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,44 (s amplo, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,61 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,98 (dd, *J*=8,66, 2,38 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 2 H), 8,50 (s amplo, 1 H). LCMS Rt 2,796 min, *m/z* 589,23 (M+H). HPLC Rt 11,419 min. (Sunfire C18), 98,9 % de pureza e 12,424 min. (Fenila XBridge C18), 100% de pureza.



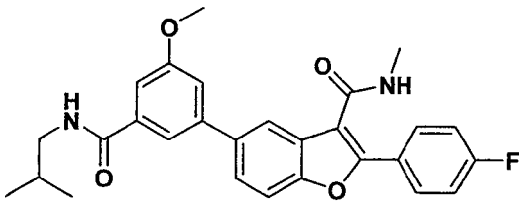
2-(4-Fluorfenil)-*N*-metil-5-(5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)-2-(trifluormetoxi)fenil)benzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,21 - 1,33 (m, 2 H), 1,62 - 1,70 (m, 2 H), 2,89 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 7,01 (m, 1 H), 7,18 - 7,28 (m, 2 H), 7,40 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,43 (s amplo, 1 H), 7,46 - 7,58 (m, 3 H), 7,62 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,86 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=8,66, 2,38 Hz, 1 H), 8,07 - 8,17 (m, 3 H), 8,36 - 8,42 (m, 1 H), 8,57 (s amplo, 1 H). LCMS Rt 1,768 min, *m/z* 590,13 (M+H). HPLC Rt 7,645 min. (Sunfire C18), 99,0 % de pureza e 12,041 min. (Fenila XBridge C18), 99,9% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

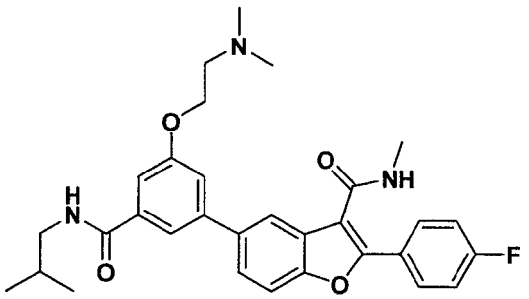
A um RBF de 250mL foi adicionada 2-(4-fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-isopropoxifenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,3409 g, 2,67 mmols) em diclorometano (20 mL). O frasco foi vedado com um septo, posto sob N_2 e agitado por 5 minutos. A esta mitura foi então adicionado tricloroborano a 1M (frio) (8,00 mL, 8,00 mmols) em diclorometano. A solução foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. A mistura de reação foi resfriada para 0° C e metanol foi adicionado para extinguir a reação. O frasco foi deixado aquecer até a temperatura ambiente e os voláteis foram removidos para dar um rendimento quantitativo de um sólido castanho. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,97 - 2,12 (m, 1 H), 3,01 - 3,12 (m, 3 H), 3,29 (t, *J* = 6,53 Hz, 2 H), 7,27 - 7,40 (m, 4 H), 7,64 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,03 (dd, *J* = 8,66, 5,40 Hz, 2 H), 8,56 (s amplo, 1 H). LCMS Rt 2,157 min, *m/z* 461,03 (M+H), 97,6% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-metoxifenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pure-

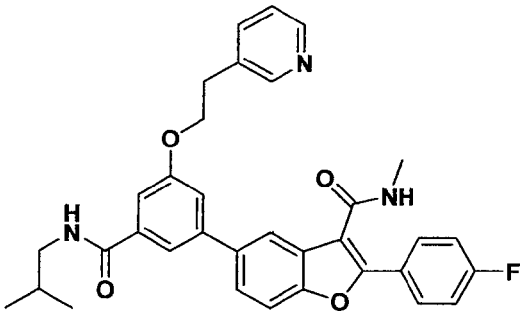
za de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/TFA a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge Fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,87 - 1,03 (m, 6 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H), 2,93 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,16 - 3,25 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 7,18 - 7,26 (m, 2 H), 7,29 - 7,32 (m, 1 H), 7,42 (dd, *J*=2,38, 1,38 Hz, 1 H), 7,50 (s amplo, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,71 (s amplo, 2 H), 7,97 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 8,08 - 8,16 (m, 2 H). LCMS *m/z* 475,22 (M+H), Rt 2,373 min.. HPLC Rt 10,268 min. (Sunfire C18), 96,7 % de pureza e 12,104 min. (XBridge fenila C18), 99,2% de pureza.



5-(3-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

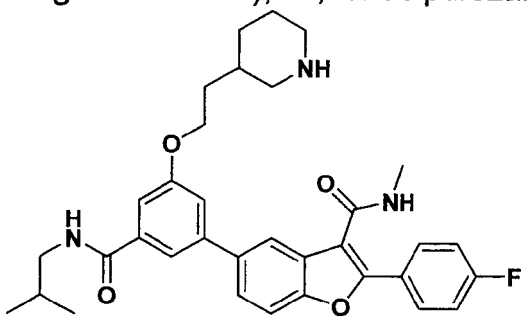
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,95 (d, *J* = 6,78 Hz, 6 H), 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,89 (s, 6 H), 2,93 (d, *J* = 4,52 Hz, 3 H), 3,21 (t, *J* = 6,40 Hz, 2 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 4,54 - 4,64 (m, 2 H), 7,22 (t, *J* = 8,66 Hz, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,51 (s amplo, 1 H), 7,58 (d, *J* = 5,27 Hz, 1 H), 7,61 (s, 1 H),

7,62 - 7,69 (m, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,83 (s amplo, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,12 (dd, *J* = 8,91, 5,40 Hz, 2 H). LCMS Rt 1,543 min, *m/z* 532,28 (M+H). HPLC Rt 6,816 min. (Sunfire C18), 96,0 % de pureza e 12,073 min. (XBridge Fenila C18), 98,2% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-(piridin-3-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

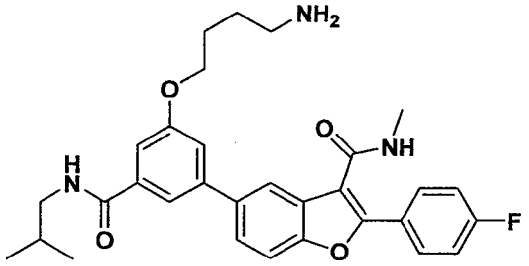
^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,94 (d, *J* = 6,53 Hz, 6 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H), 2,92 (d, *J* = 4,27 Hz, 3 H), 3,13 - 3,30 (m, 4 H), 4,32 - 4,47 (m, 2 H), 7,22 (t, *J* = 8,66 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,41 - 7,53 (m, 3 H), 7,55 - 7,67 (m, 2 H), 7,72 (s amplo, 2 H), 7,91 - 8,01 (m, 2 H), 8,11 (dd, *J* = 8,03, 5,52 Hz, 2 H), 8,55 (s amplo, 1 H), 8,72 (s amplo, 1 H). LCMS Rt 1,632 min, *m/z* 566,26 (M+H). HPLC Rt 7,216 min. (Sunfire C18), 98,1 % de pureza e 12,073 min. (XBridge Fenila C18), 99,0% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-(piperidin-3-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

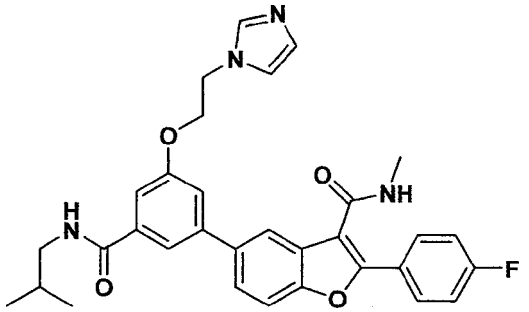
Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Waters Acquity SDS / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Acquity UPLC BEH 1,7µm C18, 2,1 x 50mm, com um gradiente de B a 2-98% (B = HPLC a 100% de grau acetonitrila/ TFA a 0,05%), (A = HPLC a 100% de grau água / TFA a 0,05%), em 2,2 minutos em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi deter-

minada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,36 (dd, *J*=12,30, 3,01 Hz, 1 H), 1,69 - 1,89 (m, 3 H), 1,91 - 2,16 (m, 4 H), 2,77 (t, *J*=12,17 Hz, 1 H), 2,87 - 2,95 (m, 1 H), 3,23 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,29 - 3,40 (m, 4 H), 3,43 - 3,52 (m, 1 H), 4,19 (t, *J*=6,02 Hz, 2 H), 7,24 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,36 (dd, *J*=10,54, 1,51 Hz, 2 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,87 - 7,98 (m, 3 H). LCMS *m/z* 572,16 (M+H). HPLC Rt 6,518 min. (Sunfire C18), 98% de pureza.



5-(3-(4-Aminobutoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

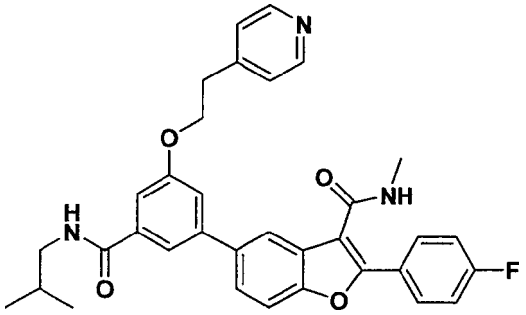
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,86 - 2,04 (m, 5 H), 2,95 - 3,00 (m, 3 H), 3,06 (t, *J*=7,15 Hz, 2 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 4,19 (t, *J*=5,40 Hz, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,38 (dd, *J*=3,76, 1,25 Hz, 2 H), 7,64 - 7,70 (m, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,91 - 7,99 (m, 3 H), 8,60 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 532,00 (M+H). HPLC Rt 6,386 min. (Sunfire C18), 100% de pureza.



5-(3-(2-(1*H*-Imidazol-1-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-

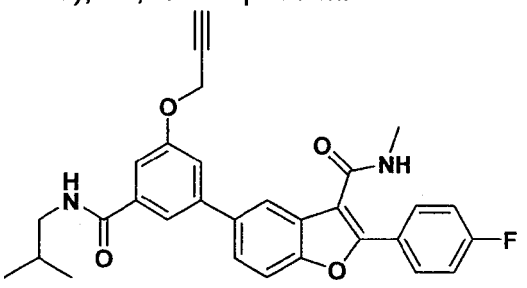
fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 2,03 (d, *J*=6,78 Hz, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,31 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,62 (t, *J*=4,77 Hz, 2 H), 4,79 (s amplo, 2 H), 7,35 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,49 (d, *J*=2,76 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,73 - 7,77 (m, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 3 H), 9,17 (s, 1 H). LCMS *m/z* 555,00 (M+H). HPLC Rt 6,295 min. (Sunfire C18), 95,2% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-(piridin-4-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

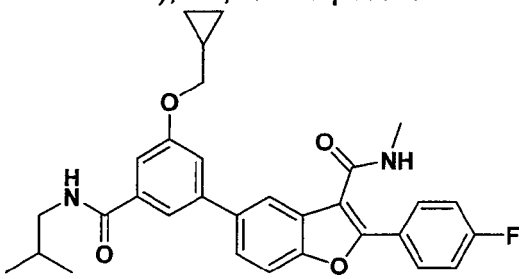
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,05 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,95 - 2,09 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 3,54 (t, *J*=5,90 Hz, 2 H), 4,60 (t, *J*=5,77 Hz, 2 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,41 - 7,49 (m, 2 H), 7,71 - 7,75 (m, 2 H), 7,78 (t, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 3 H), 8,12 (d, *J*=6,53 Hz, 2 H), 8,80 (d, *J*=6,78 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 566,00 (M+H). HPLC Rt 6,4921 min. (Sunfire C18), 98,6% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(prop-2-yniloxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

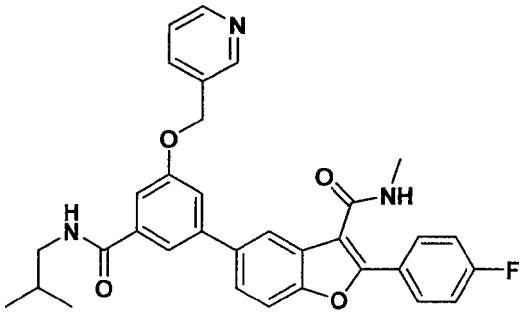
^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,07 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,94 - 2,18 (m, 1 H), 3,00 - 3,13 (m, 4 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,94 - 4,98 (m, 2 H), 7,27 - 7,42 (m, 2 H), 7,47 - 7,59 (m, 2 H), 7,68 - 7,79 (m, 2 H), 7,82 (t, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,98 - 8,11 (m, 3 H). LCMS *m/z* 499,00 (M+H). H-

PLC Rt 9,984min. (Sunfire C18), 99,4% de pureza.



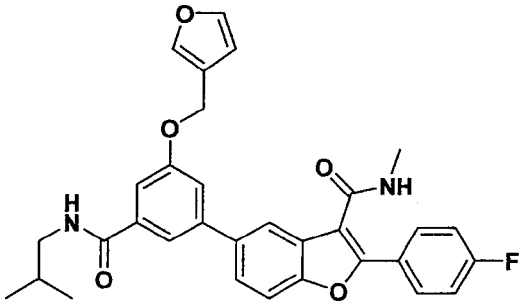
5-(3-(Ciclopropilmetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,48 (d, *J*=14,81 Hz, 2 H), 0,72 (d, *J*=7,78 Hz, 2 H), 1,06 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,98 - 2,10 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,04 (d, *J*=6,78 Hz, 2 H), 7,33 (t, *J*=8,66 Hz, 2 H), 7,43 (s, 2 H), 7,49 (s amplo, 1 H), 7,75 (d, *J*=9,04 Hz, 3 H), 7,97 - 8,09 (m, 3 H). LCMS *m/z* 515,17 (M+H). HPLC Rt 10,878 min. (Sunfire C18), 91,4% de pureza.



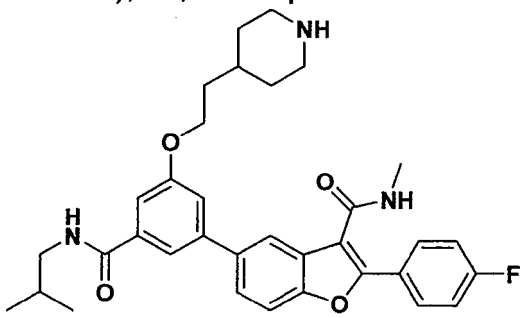
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(piridin-3-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 2,03 (dt, *J*=13,55, 6,78 Hz, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 5,52 (s, 2 H), 7,33 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,59 (dd, *J*=6,40, 1,38 Hz, 2 H), 7,69 - 7,80 (m, 2 H), 7,84 (s, 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 4 H), 8,64 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 8,83 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 9,02 (s, 1 H). LCMS *m/z* 552,05 (M+H). HPLC Rt 6,401 min. (Sunfire C18), 100% de pureza.



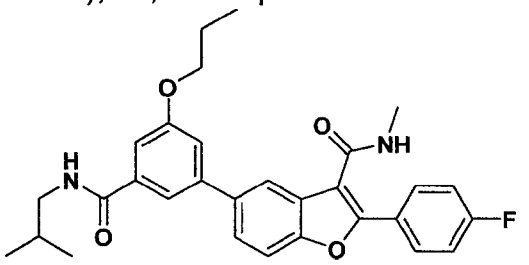
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(furan-3-ilmetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,96 - 2,14 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,33 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,51 (s, 2 H), 7,59 (s amplo, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 4 H), 8,01 (d, *J*=11,54 Hz, 3 H). LCMS *m/z* 541,00 (M+H). HPLC Rt 10,426 min. (Sunfire C18), 90,0% de pureza.



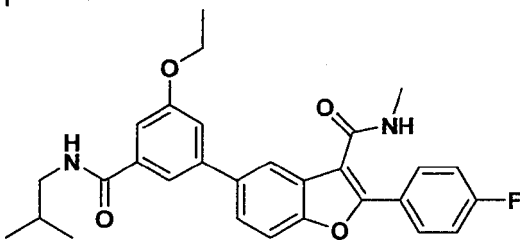
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-(piperidin-4-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,96 - 2,14 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 5,19 (s, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,33 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,51 (s, 2 H), 7,59 (s amplo, 1 H), 7,70 - 7,82 (m, 4 H), 8,01 (d, *J*=11,54 Hz, 3 H). LCMS *m/z* 572,17 (M+H). HPLC Rt 6,571min. (Sunfire C18), 95,8% de pureza.



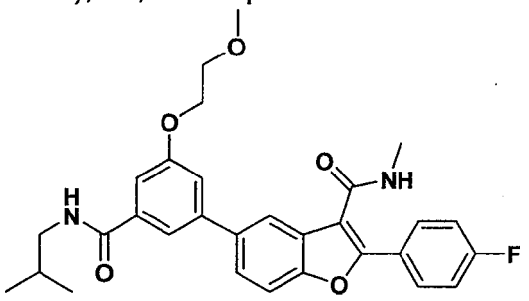
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-propoxifenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,87 - 0,98 (m, 6 H), 1,07 (t, *J*=7,40 Hz, 3 H), 1,79 - 1,96 (m, 3 H), 2,93 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,21 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 4,05 (t, *J*=6,53 Hz, 2 H), 7,22 (t, *J*=8,66 Hz, 2 H), 7,30 (s amplo, 1 H), 7,39 - 7,56 (m, 2 H), 7,56 - 7,79 (m, 4 H), 7,97 (s, 1 H), 8,12 (dd, *J*=8,53, 5,52 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 503,15 (M+H). HPLC Rt 11,141 min. (Sunfire C18), 98,9% de pureza.



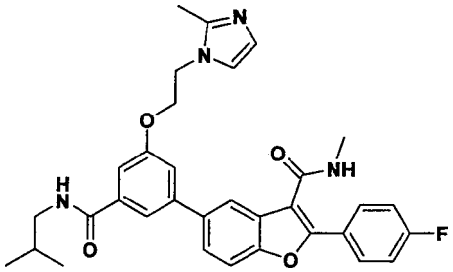
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-etoxifenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,47 - 1,62 (m, 3 H), 1,92 - 2,15 (m, 1 H), 3,05 (s, 3 H), 3,30 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,26 (q, *J*=6,94 Hz, 2 H), 7,33 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,43 (s, 2 H), 7,70 - 7,83 (m, 3 H), 7,97 - 8,09 (m, 3 H). LCMS *m/z* 489,00 (M+H). HPLC Rt 10,464 min. (Sunfire C18), 93,7% de pureza.



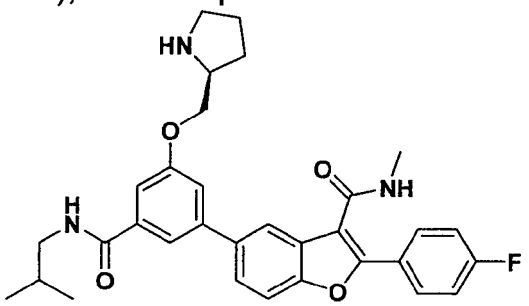
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-metoxietoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,86 - 1,05 (m, 6 H), 1,82 - 2,02 (m, 1 H), 2,86 - 3,04 (m, 3 H), 3,21 (t, *J*=6,40 Hz, 2 H), 3,34 - 3,45 (m, 3 H), 3,72 (t, *J*=4,77 Hz, 2 H), 4,21 (t, *J*=4,77 Hz, 2 H), 7,22 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,33 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,49 (s amplo, 1 H), 7,55 - 7,83 (m, 4 H), 7,97 (s, 1 H), 8,12 (dd, *J*=8,78, 5,52 Hz, 2 H). LCMS *m/z* 519,10 (M+H). HPLC Rt 9,676min. (Sunfire C18), 100% de pureza.



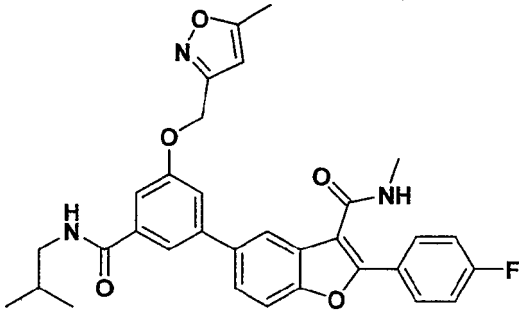
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(2-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,90 - 2,03 (m, 1 H), 2,78 (s, 3 H), 2,94 - 3,02 (m, 3 H), 3,23 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 4,53 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H), 4,65 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,38 (d, *J*=1,51 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 7,63 - 7,69 (m, 3 H), 7,75 (t, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,91 - 8,00 (m, 3 H). LCMS *m/z* 569,12 (M+H). HPLC Rt 6,340 min. (Sunfire C18), 100% de pureza.



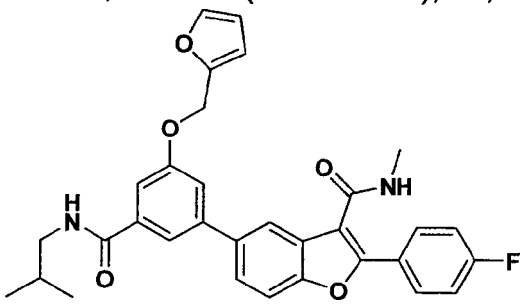
(S)-2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-(pirrolidin-2-ilmetoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 1,06 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,98 - 2,12 (m, 2 H), 2,16 - 2,32 (m, 2 H), 2,34 - 2,48 (m, 1 H), 3,04 (s, 3 H), 3,31 (d, *J*=7,03 Hz, 2 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 4,12 - 4,22 (m, 1 H), 4,34 (dd, *J*=10,54, 8,28 Hz, 1 H), 4,51 - 4,62 (m, 1 H), 7,27 - 7,42 (m, 2 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,71 - 7,82 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,97 - 8,10 (m, 3 H). LCMS *m/z* 544,12 (M+H). HPLC Rt 6,326 min. (Sunfire C18), 95,8% de pureza.



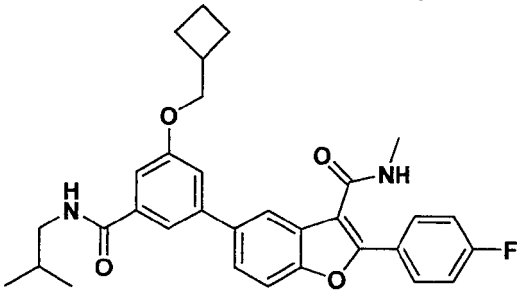
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,92 - 0,99 (m, 6 H), 1,83 - 1,99 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 2,90 - 2,98 (m, 3 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 5,18 - 5,25 (m, 1 H), 6,17 - 6,25 (m, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 2 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 2 H), 7,57 - 7,68 (m, 3 H), 7,68 - 7,74 (m, 1 H), 7,76 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,98 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 8,07 - 8,19 (m, 2 H). LCMS *m/z* 556,00 (M+H). HPLC Rt 10,106 min. (Sunfire C18), 90,0% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-((5-metilisoxazol-3-il)metoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

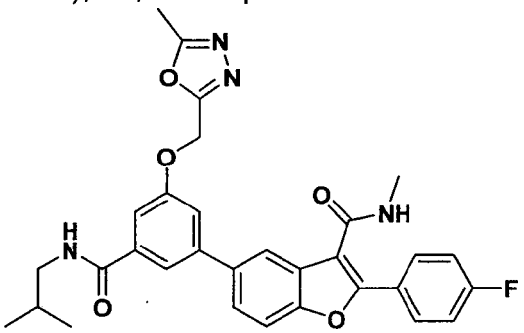
^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,98 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H), 1,88 - 2,01 (m, 1 H), 2,92 - 3,00 (m, 3 H), 3,20 - 3,27 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 6,42 (dd, *J*=3,05, 1,83 Hz, 1 H), 6,53 (d, *J*=3,36 Hz, 1 H), 7,21 - 7,30 (m, 3 H), 7,43 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=12,51 Hz, 1 H), 7,59 - 7,66 (m, 3 H), 7,67 - 7,71 (m, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,13 - 8,18 (m, 2 H). LCMS *m/z* 541,17 (M+H). HPLC Rt 10,401 min. (Sunfire C18), 90,0% de pureza.



5-(3-(Ciclobutilmetoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

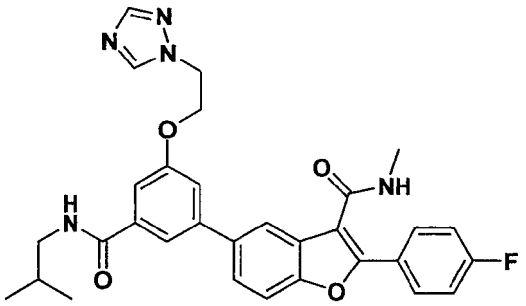
^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,95 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H), 1,86 - 2,02 (m, 6 H), 2,10 - 2,21 (m, 2 H), 2,87 - 2,97 (m, 3 H), 3,20 (d, *J*=6,71 Hz, 2 H), 4,07 (d, *J*=6,71 Hz, 2 H), 7,23 (t, *J*=8,85 Hz, 2 H), 7,32 (s, 1 H), 7,43 (s,

1 H), 7,57 - 7,63 (m, 2 H), 7,63 - 7,68 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,09 - 8,16 (m, 2 H). LCMS *m/z* 529,00 (M+H). HPLC Rt 11,771 min. (Sunfire C18), 94,2% de pureza.



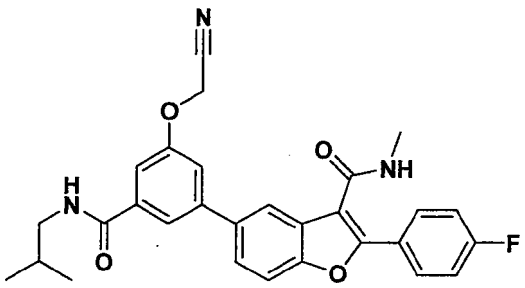
2-(4-Fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-5-((5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,90 - 1,02 (m, 6 H), 1,84 - 2,00 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,94 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,17 - 3,27 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,46 - 7,56 (m, 3 H), 7,58 - 7,68 (m, 2 H), 7,71 (s amplo, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 8,00 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,08 - 8,21 (m, 2 H). LCMS *m/z* 557,11 (M+H). HPLC Rt 8,964 min. (Sunfire C18), 92,0% de pureza.



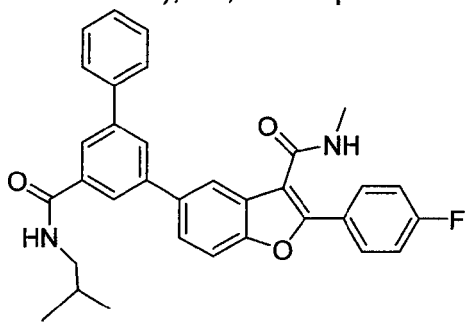
5-(3-(2-(1*H*-1,2,4-Triazol-1-il)etoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,87 - 1,01 (m, 6 H), 1,83 - 1,98 (m, 1 H), 2,93 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,13 - 3,26 (m, 2 H), 4,49 (t, *J*=5,14 Hz, 2 H), 4,61 (t, *J*=5,02 Hz, 2 H), 7,19 - 7,27 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,39 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 1 H), 7,57 - 7,66 (m, 2 H), 7,71 - 7,77 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,96 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 8,06 - 8,17 (m, 3 H), 8,30 (s, 1 H). LCMS *m/z* 556,11 (M+H). HPLC Rt 7,969 min. (Sunfire C18), 92,0% de pureza.



5-(3-(Cianometoxi)-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

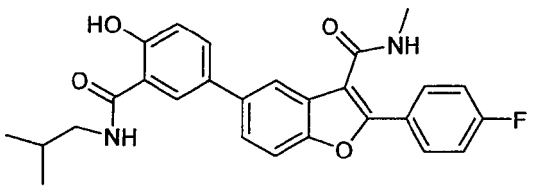
^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,96 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,85 - 2,98 (m, 3 H), 3,16 - 3,27 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 - 7,49 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,60 - 7,71 (m, 2 H), 7,79 - 7,88 (m, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,08 - 8,19 (m, 2 H). LCMS *m/z* 500,00 (M+H). HPLC Rt 9,584 min. (Sunfire C18), 95,9% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)bifenil-3-il)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas BIOTAGE® foram adicionados 1,4-dioxana (2,0 mL), água (200 µL), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (16,42 mg, 0,040 mmol), 5-(3-cloro-5-(isobutilcarbamoil) fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (96 mg, 0,2 mmol), fosfato de potássio tribásico (170 mg, 0,800 mmol), acetato de paládio(II) (8,98 mg, 0,040 mmol) e ácido fenilborônico (73,2 mg, 0,600 mmol). O frasco foi tampado, desgaseificado, recebeu fluxo de N_2 e foi aquecido no micro-ondas por 15 minutos a 150° C. O solvente foi removido em um Termo/Savant SPEEDVAC® e o produto bruto foi dissolvido em DMF (1,8 mL) e purificado através de HPLC preparativa usando uma HPLC Prep. Shimadzu empregando acetonitrila/água/TFA a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a

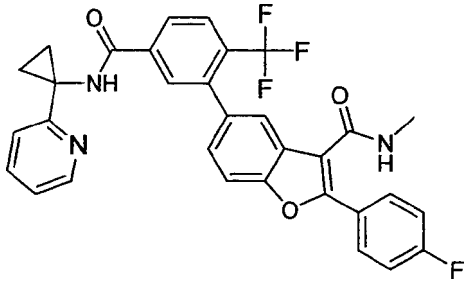
90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 30-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 10 minutos. Os tubos com o produto desejado foram evaporados da noite para o dia em um Savant/Termo SPEEDVAC®. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge fenila C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0,99 (d, *J*=6,78 Hz, 6 H), 1,92 - 2,05 (m, 1 H), 2,91 - 3,03 (m, 3 H), 3,21 - 3,27 (m, 2 H), 7,25 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,36 - 7,42 (m, 1 H), 7,49 (t, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,65 - 7,70 (m, 1 H), 7,75 (d, *J*=8,28 Hz, 3 H), 7,91 - 7,98 (m, 2 H), 8,00 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,03 - 8,10 (m, 3 H). LCMS *m/z* 521,33 (M+H), Rt 2,715 min. HPLC (Sunfire C18) Rt 11,531 min, 95% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt 12,868 min, 92% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-hidróxi-3-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um tubo vedado de 350mL foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(3-(isobutilcarbamoil)-4-metoxifenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,14 g, 2,4 mmols), dicloroetano (250 mL) e complexo de tribrometo de boro-sulfeto de metila (6,0 g, 19,2 mmolses). O recipiente foi vedado e a mistura aquecida com agitação a 90° C da noite para o dia. A mistura de reação foi resfriada para 0° C e 100mL de metanol frio foram adicionados e a mistura agitada por 30 minutos, então evaporada até quase secar. A adição de metanol seguido por evaporação foi repetida para dar um sólido castanho (78%). Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma coluna LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ TFA a 0,1% com um gradiente de B a 40-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 50-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10 mM / HPLC a 5% de grau

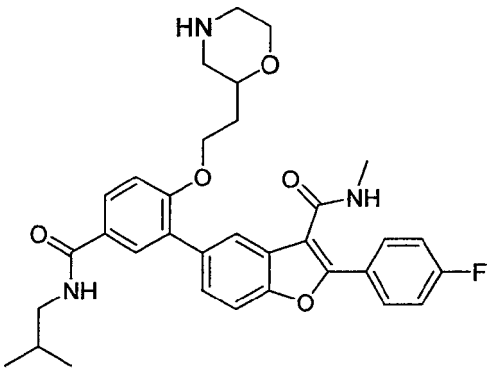
metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,97 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H), 1,83 - 2,07 (m, 1 H), 2,92 (d, *J*=4,88 Hz, 3 H), 3,24 (t, *J*=6,41 Hz, 2 H), 6,96 (d, *J*=8,55 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=8,70 Hz, 2 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 2 H), 7,67 (dd, *J*=8,55, 2,14 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,99 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H), 8,09 (dd, *J*=8,70, 5,34 Hz, 2 H), 8,35 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 461,18 (M+H), Rt 2,613 min. HPLC (Sunfire C18) Rt 10,033 min, 100% de pureza e (Gemini C18) Rt 9,748 min, 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-*N*-metil-5-(5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)-2-(trifluormetil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas BIOTAGE® foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida (39,5 mg, 0,1 mmol), dioxana (2 mL), água (0,200 mL), 3-cloro-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)-4-(trifluormetil)benzamida (37,5 mg, 0,110 mmol) (Preparada a partir do acoplamento de ácido 3-cloro-4-(trifluormetil)benzoico com bicloreto de 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina e usando HATU e N,N-Di-isopropiletilamina em DMF em r.t.), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Fos, 8,21 mg, 0,020 mmol), fosfato de potássio tribásico (85 mg, 0,400 mmol) e finalmente acetato de paládio(II) (4,49 mg, 0,020 mmol). O frasco foi tampado e submetido a aquecimento em micro-ondas (100° C) por 10 minutos. Após esfriar a mistura de reação, o solvente foi removido e o produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e a taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minu-

tos. O solvente foi removido dando 11,2 mg (20% de rendimento) da piridilcarboxamida desejada como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,22 - 1,33 (m, 2 H), 1,63 - 1,69 (m, 2 H), 2,87 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 7,03 (dd, *J*=7,40, 4,89 Hz, 1 H), 7,23 (t, *J*=8,66 Hz, 2 H), 7,33 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,40 (d, *J*=7,53 Hz, 2 H), 7,52 - 7,63 (m, 2 H), 7,73 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 7,90 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 8,05 - 8,16 (m, 3 H), 8,40 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H), 8,69 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,193min, *m/z* 574,3 (M+H). HPLC Rt = 7,435 min. (Sunfire C18), 97,5 % de pureza e 11,823 min. (Gemini C18), 100% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(morfolin-2-il)etoxi)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

A um frasco de 2 dram foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(isobutilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (46,0 mg, 0,1 mmol), DMF (2 mL), 4,0 equivalentes (60µL, 0,400mmol) de DBU, 1,8-Diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (0,4mmol) e 4,0 equivalentes de 2-(2-bromoetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butila (236 mg, 0,400 mmol). O frasco foi tampado e a mistura de reação aquecida por dezoito horas a 85° C. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150 mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. A mistura de solvente foi removida em um rotovap e o sólido branco resultante (19,2mg) foi absorvido em 2mL de dicloroetano contendo 200µL de ácido trifluoracético. A mistura ácida foi agitada por 60 minutos. Os voláteis foram então removidos, o processo repetido novamente dando 20mg (29% de rendimento, 2 etapas) de 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(isobutilcarbamoil)-2-(2-(morfolin-2-il)etoxi)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida. TFA como um sólido branco. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradien-

te de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,93 (d, *J*=6,53 Hz, 6 H), 1,87 (m, 3 H), 2,90 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,08 - 3,12 (m, 2 H), 3,16 - 3,20 (m, 2 H), 3,31 (d, *J*=9,54 Hz, 2 H), 3,95 - 4,11 (m, 3 H), 4,23 - 4,31 (m, 1 H), 4,35 (s amplo, 1 H), 7,08 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,25 (t, *J*=8,66 Hz, 2 H), 7,45 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,54 (t, *J*=5,65 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,84 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J*=4,02 Hz, 1 H), 7,98 - 8,07 (m, 3 H). LCMS *m/z* 574,5 (M+H), Rt = 2,390 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 6,870 min, 99,3% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 10,973 min, 99,2% de pureza.

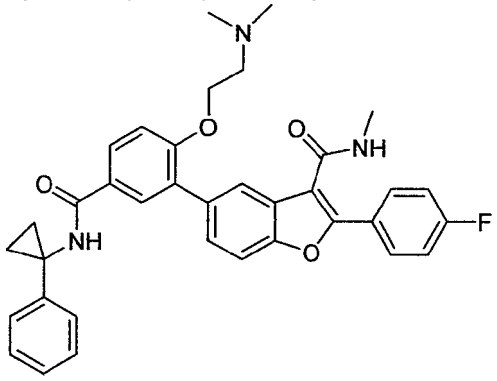
2-(2-bromoetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butila

A um frasco de fundo redondo de 25mL foram adicionados 2-(morfolin-2-il)etanol (100 mg, 0,762 mmol), DCM (1 mL) e trietilamina (0,106 mL, 0,762 mmol). Dicarbonato de di-*terc*-butila (0,177 mL, 0,762 mmol) em DCM (1 mL) foi então adicionado em gotas com seringa. A mistura foi agita-

da em temperatura ambiente sob nitrogênio por 3 horas. Os voláteis foram removidos e RMN foi feita do óleo incolor (176 mg, 100% de rendimento, 96% de pureza). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H), 1,47 - 1,61 (m, 2 H), 2,83 (s amplo, 1 H), 3,28 - 3,42 (m, 3 H), 3,46 (q, *J*=6,10 Hz, 2 H), 3,68 (d, *J*=11,29 Hz, 1 H), 3,76 (d, *J*=10,38 Hz, 2 H), 4,45 (t, *J*=5,04 Hz, 1 H).

A um frasco de fundo redondo de 25mL a 0 °C foram adicionados 2-(2-hidroxietil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butila (0,176 g, 0,762 mmol), DCM (4 mL), 1*H*-imidazol (0,104 g, 1,524 mmol), perbromometano (0,379 g, 1,143 mmol) e trifenilfosfina (0,190 g, 0,723 mmol). A mistura foi agitada da noite para o dia lentamente atingindo a temperatura ambiente. A solução amarela foi diluída mais com 50 mL de DCM, lavada com água, salmoura, seca em sulfato de sódio e filtrada. O produto bruto foi então passado por um tampão de sílica-gel e o solvente foi removido para dar 213mg de um óleo amarelo claro.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (s, 9 H), 1,94 (q, *J*=6,86 Hz, 1 H), 2,56 - 2,66 (m, 1 H), 2,76 - 2,91 (m, 1 H), 3,35 - 3,47 (m, 4 H), 3,50 - 3,61 (m, 1 H), 3,68 (s amplo, 1 H), 3,74 - 3,86 (m, 2 H).

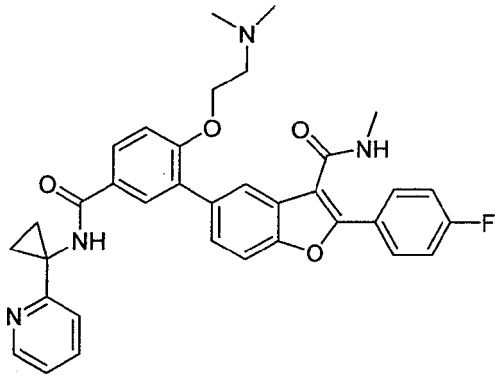


5-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

A um frasco de micro-ondas pequeno foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (11,3mg, 0,022 mmol) (obtida da desmetilação do precursor metóxido usando complexo de tribrometo de boro-sulfeto de metila (1,2-dicloroetano, 90° C)), dioxana (2 mL), trifenilfosfina (105 mg, 0,400 mmol), 2-

(dimetilamino)etanol (0,025 mL, 0,250 mmol) e azodicarboxilato de di-*terc*-butila (69,1 mg, 0,300 mmol). O frasco foi encaixado e a mistura de reação submetida a aquecimento com micro-ondas (140° C) por 20 minutos em um inibidor BIOTAGE®. O solvente foi removido sob uma corrente de nitrogênio e o produto bruto absorvido em 2mL de acetonitrila e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 20 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minutos. O solvente foi removido para dar 14,5mg (90% de rendimento) de 5-(2-(2-(dimetilamino)etoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, sal de TFA como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / TFA a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10 mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10 mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de

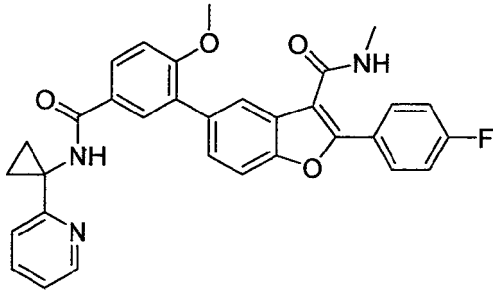
grau água / bicarbonato de amônio a 10 mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. O espectro de RMN foi registrado em temperatura ambiente usando um espectrômetro Bruker DRX400. Mudanças químicas foram relatadas em ppm com relação ao solvente deuterado usado. Constantes de acoplamento foram relatadas em hertz. Multiplicidade de pico foi relatada usando as abreviações que seguem: s (singleto), d (dupleto), dd (dupleto de dupletos), t (tripleto), m (multipleto), br (amplo). ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,22 - 1,27 (m, 2 H), 1,28 - 1,33 (m, 2 H), 2,70 (s, 6 H), 2,90 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,41 - 3,46 (m, 2 H), 4,47 - 4,53 (m, 2 H), 7,06 - 7,12 (m, 1 H), 7,14 - 7,27 (m, 5 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,47 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 2 H), 7,89 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,94 (dd, *J*=4,02, 2,01 Hz, 2 H), 8,03 - 8,10 (m, 2 H), 8,28 (s, 1 H). LCMS *m/z* 592,4 (M+H), Rt = 2,065 min. HPLC Rt = 7,025 min. (Sunfire C18), 95,2 % de pureza e 11,979 min. (Gemini C18), 95,7% de pureza.



5-(2-(2-(Dimetilamino)etoxi)-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma coluna de LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC

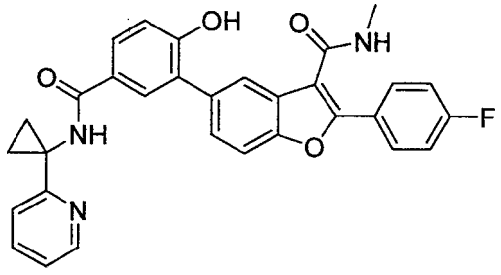
foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,32 - 1,37 (m, 2 H), 1,59 - 1,65 (m, 2 H), 2,77 (s, 6 H), 2,90 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,47 - 3,54 (m, 2 H), 4,48 - 4,55 (m, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,20 - 7,27 (m, 2 H), 7,31 (dd, *J*=6,90, 5,65 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 2 H), 7,61 - 7,70 (m, 2 H), 7,86 (td, *J*=7,78, 1,51 Hz, 1 H), 7,94 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 3 H), 8,54 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 9,07 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,412 min, *m/z* 593,4 (M+H). HPLC Rt = 5,185 min. (Sunfire C18), 96,4 % de pureza e 11,558 min. (Gemini C18), 98,2% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 10 µM C18, 3,0 x

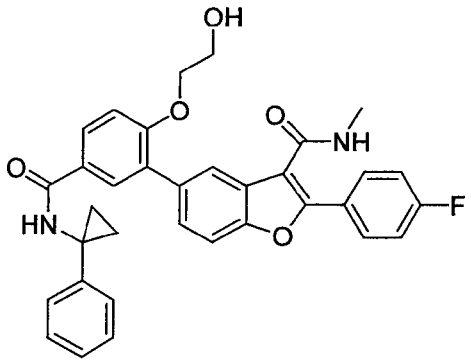
50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com a coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3,0 µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,40 (m, 2 H), 1,56 - 1,65 (m, 2 H), 2,82 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 7,24 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, *J*=6,78, 5,52 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*=8,91 Hz, 2 H), 7,46 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,68 - 7,75 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,93 - 8,02 (m, 4 H), 8,45 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 8,49 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 9,23 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,557 min, *m/z* 536,10 (M+H). HPLC Rt = 6,683 min. (Sunfire C18), 96,3 % de pureza e 11,493 min. (Gemini C18), 99,5% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-(piridin-2-

il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

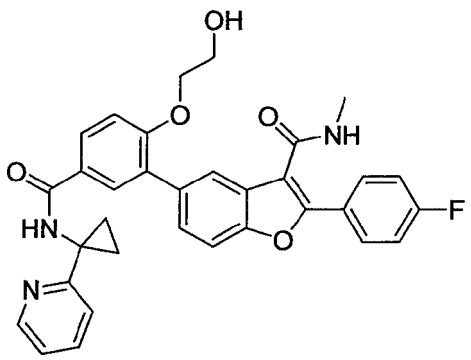
A um frasco de fundo redondo de 100mL equipado com um condensador de refluxo foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (400 mg, 0,747 mmol), DCE (42 mL) e complexo de tribrometo de boro-sulfeto de metila (1868 mg, 5,97 mmolses). A solução foi posta sob nitrogênio e agitada da noite para o dia a 90° C. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente, extinta com metanol e evaporada até quase secar. A mistura foi absorvida em 10 mL de metanol e purificada em uma HPLC preparativa Shimadzu empregando metanol/água/ácido trifluoracético a 0,1% onde o solvente A era metanol a 10%/ água a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / metanol a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 40-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 10 minutos com retenção de 5 minutos. O solvente foi evaporado dando 234mg (60% de rendimento) de 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,25 - 1,31 (m, 2 H), 1,59 - 1,66 (m, 2 H), 2,90 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 6,91 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,08 (dd, *J*=6,90, 5,40 Hz, 1 H), 7,17 - 7,24 (m, 2 H), 7,45 - 7,65 (m, 5 H), 7,79 (dd, *J*=8,41, 2,13 Hz, 1 H), 7,88 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 7,93 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,08 - 8,17 (m, 2 H), 8,39 - 8,45 (m, 1 H), 8,49 (s amplo, 1 H). LCMS Rt = 1,495 min, *m/z* 522,33 (M+H), 94% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de tampa de rosca pequeno foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (19,5 mg, 0,037 mmol) em DMF (1,3 mL), (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (0,024 mL, 0,112 mmol) e DBU (1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno, 0,023 mL, 0,150 mmol). O frasco foi tampado e agitado a 80° C por 18 horas. A DMF foi removida sob uma corrente de nitrogênio para dar 5-(2-(2-(*terc*-butildimetilsililoxi) etoxi)-5-(1-fenilciclopropil carbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida como um óleo castanho. À mistura foi então adicionado 1,3mL de tetra-hidrofurano junto com 2 eq. de HCl a 1M (0,075 mL 0,075 mmol). A solução foi agitada por 1 hora em temperatura ambiente. A mistura de reação foi transferida para um funil de separação, diluída com acetato de etila, lavada sequencialmente com bicarbonato de sódio, salmoura e seca em sulfato de magnésio. A mistura de produto foi filtrada e o solvente foi evaporado. O produto bruto foi absorvido em 1,8mL de acetonitrila e 200µL de DMF e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Sunfire C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 20 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minutos. 15,2mg de 2-(4-fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (70% de rendimento, 2 etapas) foram obtidos após evaporação do solvente. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shi-

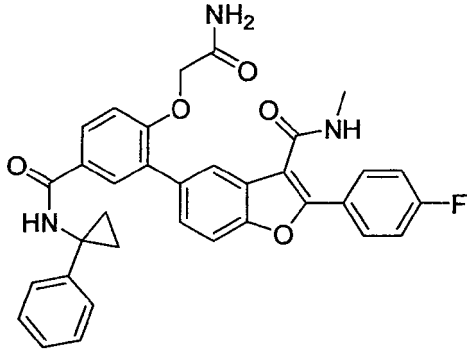
madzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol / bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 2 H), 1,28 - 1,36 (m, 2 H), 2,87 - 2,96 (m, 3 H), 3,75 - 3,83 (m, 3 H), 4,10 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H), 7,04 - 7,13 (m, 2 H), 7,16 - 7,25 (m, 4 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,43 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 7,51 - 7,59 (m, 2 H), 7,87 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 8,25 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,671min, *m/z* 565,3 (M+H). HPLC Rt = 9,454 min. (Sunfire C18), 95,0 % de pureza e 11,611 min. (Gemini C18), 99,7% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(2-(2-hidroxietoxi)-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5mm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,23 - 1,29 (m, 2 H), 1,62 - 1,68 (m, 2 H), 2,91 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,80 (t, *J*=4,77 Hz, 2 H), 4,13 (t, *J*=4,89 Hz, 2 H), 6,99 (m, 1 H), 7,14 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 2 H),

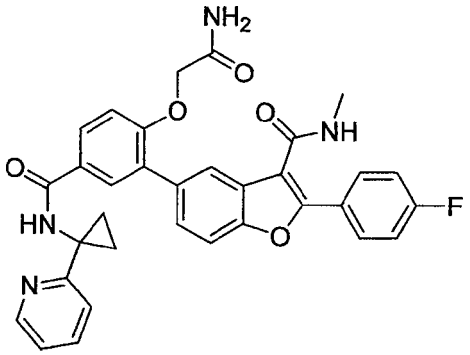
7,37 - 7,47 (m, 2 H), 7,49 - 7,61 (m, 3 H), 7,93 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 8,00 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,03 - 8,06 (m, 1 H), 8,11 - 8,18 (m, 2 H), 8,33 (s, 1 H), 8,35 - 8,41 (m, 1 H). LCMS *m/z* 566,4 (M+H), Rt = 2,038 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 5,916min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 10,474min, 100% de pureza.



5-(2-(2-Amino-2-oxoetoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de tampa de rosca pequendo foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (15,6 mg, 0,030 mmol) em DMF (2 mL), 2-bromoacetamida (41,4 mg, 0,300 mmol) e DBU (1,8-diazabiciclo [5,4,0]undec-7-eno, 0,060 mL, 0,400 mmol). O frasco foi tampado e agitado a 75° C da noite para o dia. A mistura de reação bruta foi resfriada, evaporada, absorvida em 2 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna XTERRA® C18 19 x 100mm em um gradiente de B a 25-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 12 minutos com retenção de 8 minutos. O solvente foi evaporado da noite para o dia dando 9,9 mg (54,9% de rendimento) de carboxamida como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% /

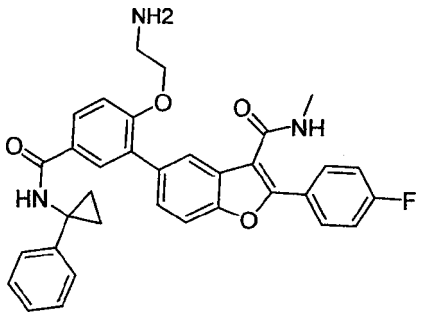
HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10 mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,21 - 1,26 (m, 2 H), 1,26 - 1,33 (m, 2 H), 2,87 - 2,92 (m, 3 H), 4,47 (s, 2 H), 7,05 - 7,13 (m, 2 H), 7,15 - 7,25 (m, 4 H), 7,27 - 7,34 (m, 2 H), 7,45 - 7,51 (m, 1 H), 7,52 - 7,61 (m, 2 H), 7,84 - 7,92 (m, 2 H), 7,93 - 8,00 (m, 2 H), 8,09 - 8,20 (m, 3 H), 8,29 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,522min, *m/z* 578,3(M+H). HPLC Rt = 8,693 min. (Sunfire C18), 91,0 % de pureza e 11,423 min. (Gemini C18), 92% de pureza.



5-(2-(2-Amino-2-oxoetoxi)-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de

condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,25 - 1,37 (m, 2 H), 1,57 - 1,67 (m, 2 H), 2,88 - 2,96 (m, 3 H), 4,49 (s, 2 H), 6,51 (s amplo, 1 H), 6,79 (s amplo, 1 H), 7,10 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H), 7,17 - 7,27 (m, 3 H), 7,52 - 7,66 (m, 4 H), 7,72 - 7,82 (m, 1 H), 7,94 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 8,03 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,08 - 8,18 (m, 2 H), 8,50 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 8,91 (s amplo, 1 H). LCMS Rt = 2,578min, *m/z* 580,3 (M + 2H). HPLC Rt = 9,368 min. (Sunfire C18), 96,0 % de pureza e 10,756 min. (Gemini C18), 97,9% de pureza.

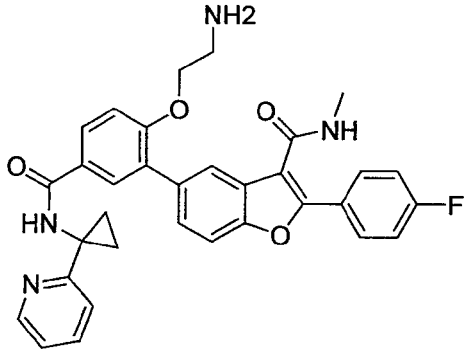


5-(2-(2-Aminoetoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

A um frasco de 2 dram foi adicionada 2-(4-fluorfenil)-5-(2-hidróxi-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (40,2 mg, 0,078 mmol) em 3 mL de DMF junto com 3 eq. de 2-(2-bromoetil)isoindolino-1,3-diona (58,8 mg, 0,232 mmol) e 4 eq. de DBU (1,8-diaza biciclo [5,4,0]undec-7-eno, 0,046 mL, 0,308 mmol). O frasco foi tampado e agitado a 75° C da noite para o dia. A mistura de reação bruta foi evaporada, absorvida em 2 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético a 0,1% onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna XTERRA® C18 19 x 100mm em um gradiente de B a 25-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 12 minutos com retenção de 8 minutos. O solvente foi evaporado dando 10,7mg do intermediário ftalimida como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. LCMS *m/z* 694,4 (M+H), Rt = 3,128 min, 93,7% de pureza. A um frasco de tampa de rosca pequeno foram adicionados o intermediário de ftalimida, 5-(2-(2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)etoxi)-5-(1-fenilciclo- propilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (10,7 mg, 0,015

mmol) em 2mL de metanol e hidrazina anidra (0,780 µL, 0,025 mmol). O frasco foi posto em um banho de óleo pré-equilibrado ajustado para 75° C e a solução refluxada por 90 minutos. O produto foi resfriado até a temperatura ambiente e o solvente foi evaporado. O óleo resultante foi diluído com 10mL de DCM, lavado com 1 mL de NaOH a 0,5M e extraído. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi absorvido em 1,8mL de acetonitrila e 200µL de DMF e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Sunfire C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 20 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minutos. O solvente foi evaporado dando 7,0mg (14% de rendimento, 2 etapas) de 5-(2-(2-aminoetoxi)-5-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de

grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,21 - 1,27 (m, 2 H), 1,28 - 1,35 (m, 2 H), 2,89 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,39 (t, *J*=4,77 Hz, 2 H), 4,38 (t, *J*=5,02 Hz, 2 H), 7,05 - 7,13 (m, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 5 H), 7,29 - 7,35 (m, 2 H), 7,49 - 7,60 (m, 2 H), 7,62 (s amplo, 1 H), 7,87 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,96 - 8,05 (m, 3 H), 8,07 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H). LCMS Rt = 2,023 min, *m/z* 564,3 (M+H). HPLC Rt = 6,931 min. (Sunfire C18), 100% de pureza e 11,423 min. (Gemini C18), 98,9% de pureza.



5-(2-(2-Aminoetoxi)-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, 2 TFA

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi

então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,23 - 1,33 (m, 2 H), 1,60 - 1,67 (m, 2 H), 2,89 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,41 (t, *J*=5,14 Hz, 2 H), 4,40 (t, *J*=5,14 Hz, 2 H), 6,58 (s amplo, 2 H), 7,01 - 7,11 (m, 1 H), 7,16 - 7,29 (m, 3 H), 7,46 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,52 - 7,70 (m, 4 H), 7,93 (dd, *J*=8,53, 2,26 Hz, 1 H), 7,98 - 8,05 (m, 3 H), 8,07 (s, 1 H), 8,41 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H), 8,56 (s, 1 H). LCMS *m/z* 565,4 (M+H), Rt = 1,628 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 5,048 min, 99,9% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 10,531 min, 100% de pureza.

5-Bromo-2,4-dimetóxi-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)benzamida

A um frasco de fundo redondo de 250mL foi adicionado clorofórmio (60 mL) junto com ácido 2,4-dimetoxibenzoico (2,0g, 10,98 mmols). A solução foi resfriada para 0° C e bromo (0,566mL, 10,98 mmols) foi adicionado em gotas durante 5 minutos. A solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. O sólido resultante foi filtrado, lavado com clorofórmio e seco sob vácuo para dar 2,49g (8,6 mmols, 78% de rendimento) de ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 30mm, com um gradiente de B 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 2 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 1,0 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,88 (s, 3 H), 3,95 (s, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H). LCMS Rt = 1,453min, *m/z* 262,99 (M+H), 93% de pureza.

A um frasco de 2 dram foram adicionados ácido 5-bromo-2,4-dimetoxibenzoico (1,044 g, 4mmols), DMF (48,2 mL), *N,N*-Di-isopropiletilamina (2,79 mL, 16,00 mmols), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina, 2 HCl (0,911 g, 4,40 mmols) e finalmente HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil isourônio (V), 6,08 g, 16,00 mmols). O frasco foi tampado e agitado por 16 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação bruta foi diluída com 10mL de DCM, lavada com 5 mL de HCl a 1M, extraída, lavada com 20mL de salmoura e seca em sulfato de magnésio. A solução foi passada por uma tampão de sílica-gel e evaporada até secar. Trituração com 20mL de dietil éter deu 1,6 grama de 5-bromo-2,4-dimetóxi-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)benzamida como um sólido castanho (76% de rendimento). ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 2 H), 1,59 - 1,67 (m, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,72 (s, 1 H), 7,09 (m, 1 H), 7,47 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,62 (td, *J*=7,72, 1,88 Hz, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,39 - 8,52 (m, 2 H). LCMS Rt = 2,162 min, *m/z* 379,2 (M+2H), 96% de pureza.

Ácido 5-bromo-2-metóxi-4-metilbenzoico

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Sólido amarelo, 63,5% de rendimento. LCMS Rt = 1,545 min, *m/z* 246,99 (M+H), 90% de pureza. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,21 - 2,44 (m, 3 H), 3,82 (s, 3 H), 7,17 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 12,72 (s amplo, 1 H).

5-Bromo-2-metóxi-4-metil-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)benzamida

Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2,0 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ á-

cido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Sólido castanho, 68% de rendimento, 100% de pureza. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,34 - 1,42 (m, 2 H), 1,58 - 1,66 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 3,96 (s, 3 H), 7,05 (s, 1 H), 7,40 (dd, *J*=6,90, 5,90 Hz, 1 H), 7,76 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,97 (td, *J*=7,78, 1,76 Hz, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,60 (d, *J*=5,27 Hz, 1 H), 8,88 (s, 1 H). LCMS Rt = 3,525 min, *m/z* 362,88 (M+H), 98% de pureza.

4-hidróxi-2-metoxibenzoato de metila

A um frasco Erlenmeyer de 250mL foram adicionados 4-amino-2-metoxibenzoato (7,5 g, 41,4 mmols) e uma solução a 25% de ácido sulfúrico (40 mL, 188 mmols). A solução foi resfriada para 0° C e solução saturada de nitrito de sódio (4,29 g, 62,2 mmols) foi adicionada em gotas. A mistura laranja foi agitada por 15 minutos. A solução de diazônio resultante foi então despejada muito lentamente em um frasco de 1L contendo 500mL de ácido sulfúrico a 3%. A solução foi agitada por 5 minutos, então transferida para um funil de separação. A mistura de reação foi diluída com 150mL de DCM, extraída, seca em sulfato de magnésio e concentrada para um sólido vermelho. O sólido resultante foi triturado com hexano para dar 5,71 gramas do fenol desejado como um pó vermelho (73% de rendimento). Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,67 - 3,72 (m, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 6,39 (dd, *J*=8,66, 2,13 Hz, 1 H), 6,45 (d, *J*=2,13 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J*=8,66 Hz, 1 H). LCMS Rt = 1,070 min, *m/z* 183,09 (M+H), 96% de pureza.

4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-bromo-2-metoxibenzoato de metila

A um tubo vedado foram adicionados 2-bromoacetamida (2,272

g, 16,47 mmols), DMF (50 mL), carbonato de césio (7,15 g, 21,96 mmols) e 4-hidróxi-2-metoxibenzoato de metila (1,00 g, 5,49 mmols). O tubo foi vedado e aquecido por 16 horas a 85° C. A mistura de reação foi diluída com DCM, lavada sequencialmente com 10mL de HCl a 1M, água e salmoura. A solução foi seca em sulfato de sódio, filtrada e o solvente removido para dar 1,2 grama de 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-metoxibenzoato de metila (78% de rendimento) como um pó amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 3,71 - 3,76 (m, 3 H), 3,80 - 3,84 (m, 3 H), 4,45 (s, 2 H), 6,56 (dd, *J*=8,66, 2,38 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 6,77 (s amplo, 1 H), 6,92 (s amplo, 1 H), 7,75 (d, *J*=8,78 Hz, 1 H). LCMS Rt = 1,385 min, *m/z* 240,2 (M+H), 92% de pureza.

A um frasco de fundo redondo de 250mL foram adicionados 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-metoxibenzoato de metila (1,2 g, 5,14 mmols) e clorofórmio (40 mL). A mistura foi posta sob uma atmosfera de nitrogênio e esfriada para 0° C. Bromo (0,263 mL, 5,14 mmols) foi adicionado em gotas (em 3mL de clorofórmio) e a solução foi deixada aquecer até a temperatura ambiente da noite para o dia. O sólido laranja foi esfriado com um banho gelado, filtrado, lavado sequencialmente com clorofórmio frio, então dietil éter. O produto foi seco sob vácuo dando 1,7 grama (91% de rendimento) de 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-bromo-2-metoxibenzoato de metila como um sólido laranja. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção de

1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 3,76 (s, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 4,63 (s, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,10 (s amplo, 2 H), 7,96 (s, 1 H). LCMS Rt = 1,793 min, *m/z* 319,1 (M+H), 90% de pureza.

5-(2,4-Dimetóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de micro-ondas foram adicionados 5-bromo-2,4-dimetóxi-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil)benzamida (41,5 mg, 0,110 mmol), 2-(4-fluorfenil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida (39,5 mg, 0,1 mmol), dioxana (2,00 mL), água (0,200 mL), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Phos, 8,21 mg, 0,020 mmol), fosfato de potássio tribásico (85 mg, 0,400 mmol) e acetato de paládio(II) (4,49 mg, 0,020 mmol). O solvente foi removido e a mistura de reação bruta foi absorvida em 2mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 3,5µm C18 4,6x150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi evaporado dando 18,1mg (30,4% de rendimento) da piridilcarboxamida desejada como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18, 3,0 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de

grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3,0 µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,26 - 1,37 (m, 2 H), 1,60 - 1,67 (m, 2 H), 2,89 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,87 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 6,78 (s, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 3 H), 7,39 - 7,44 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,57 (d, *J*=7,78 Hz, 1 H), 7,68 (td, *J*=7,72, 1,63 Hz, 1 H), 7,74 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 2 H), 8,47 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 8,59 (s, 1 H). LCMS *m/z* 566,2 (M+H), Rt = 2,608 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 6,816min, 93,9% de pureza e (Gemini C18) Rt = 11,676min, 95,8% de pureza.

2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

Síntese alternativa. A um tubo vedado foram adicionados 5-bromo-2-metóxi-4-metil-*N*-(1-(piridin-2-il)ciclopropil) benzamida (1,9024 g, 5,27 mmols), dioxana (70 mL), 2-(4-fluorfenil)-*N*-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida (2,529 g, 6,40 mmols), carbonato de césio (2,57 g, 7,90 mmols), água (14,00 mL) e finalmente tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (0,304 g, 0,263 mmol). O recipiente foi vedado e aquecido por 16 horas a 85° C em um banho de óleo. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente, diluída com 20 ml de DCM e passada por um tampão de CELITE®. A solução escura resultante foi concentrada para um óleo cinza. A este resíduo foram adicionados 20 ml de HCl a 0,5N, seguido por 20 ml de água. O frasco foi resfriado em um banho gelado por 30 minutos e os sólidos resultantes foram coletados através de filtragem e lavados com 10 ml de água e secos sob vácuo. O produto bruto foi absorvido em 1:1 de acetato de etila/hexano e passado por um tampão de sílica-gel. Sol-

vente foi removido dando 1,65 grama do produto como um sólido castanho claro.

4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoato de metila

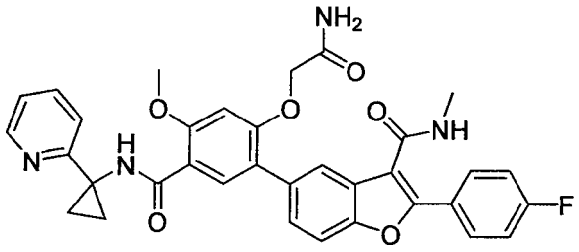
A um tubo vedado foram adicionados 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-bromo-2-metoxibenzoato de metila (318 mg, 1,0 mmol), dioxana (30 mL), água (6,00 mL), 2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-carboxamida (593 mg, 1,500 mmol), carbonato de césio (489 mg, 1,500 mmol), e tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (23,11 mg, 0,020 mmol). O recipiente foi vedado e a mistura aquecida da noite para o dia a 85° C. A mistura de reação foi resfriada, diluída com 200mL de DCM, lavada sequencialmente com 50mL de HCl a 1M, então salmoura. O produto foi extraído e a solução amarela resultante foi evaporada até secar. As camadas aquosas foram combinadas, esfriadas por 5 minutos em um banho gelado e os sólidos que se formaram foram filtrados e secos sob vácuo. Os sólidos foram então combinados e triturados sequencialmente com dietil éter, então acetonitrila gelada (10mL cada) dando 171,6mg (30% de rendimento) de 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoato de metila como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma

retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge Fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 3,04 (s, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 4,03 (s, 3 H), 4,71 (s, 2 H), 6,85 (s, 1 H), 7,33 (t, *J*=8,78 Hz, 2 H), 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,00 - 8,08 (m, 2 H). LCMS *m/z* 507,3 (M+H), Rt = 2,635 min. HPLC Rt = 8,193 min. (Sunfire C18), 100% de pureza e Rt = 10,678 min. (XBridge Fenila C18), 100% de pureza.

Ácido 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico

A um frasco de fundo redondo de 50mL foi adicionado 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoato de metila (171,6 mg, 0,295 mmol) em uma mistura 1:1 de metanol (7mL) e THF (7 mL). A esta solução foram então adicionados 4 eq. de hidróxido de sódio aquoso a 1M (1,2 mL, 1,2 mmol). A mistura de reação foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O solvente foi removido e o produto bruto foi diluído com 50 mL de DCM/acetato de etila, 1:1, lavado sequencialmente com 10mL de HCl a 1M, então salmoura. A solução de produto foi seca em sulfato de sódio, filtrada e evaporada até secar. As camadas aquosa foram combinadas, resfriadas em um banho gelado e o produto formado nas laterais do frasco foi filtrado e seco sob vácuo. Os sólidos foram combinados, absorvidos em 10mL de DMF e purificados usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando metanol/água/ ácido trifluoracético onde e solvente A era metanol a 10%/ água a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e solvente o B era água a 10% / metanol a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm

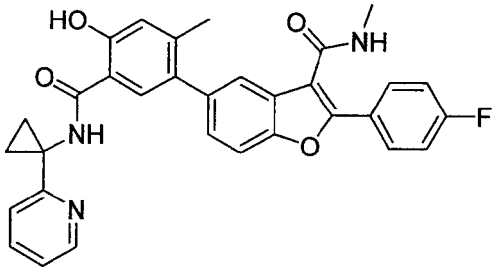
em um gradiente de B a 40-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 12 minutos com retenção de 10 minutos. o solvente foi removido dando 87mg (60% de rendimento) de ácido 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico como um pó branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 30mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau metanol), em 2 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma coluna Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 2,97 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 6,97 (s, 1 H), 7,31 (s amplo, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,51 (s amplo, 1 H), 7,67 - 7,77 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,09 - 8,16 (m, 2 H), 8,35 (d, 1 H). LCMS *m/z* 493,00 (M+H), Rt = 1,618 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 7,108 min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 6,383 min, 99,3% de pureza.



5-(2-(2-Amino-2-oxoetoxi)-4-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de 25mL foram adicionados ácido 4-(2-amino-2-oxoetoxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metoxibenzoico (48,8 mg, 0,099 mmol), DMF (2 mL), *N*-etil-*N*-di-isopropilpropan-2-amina (0,069 mL, 0,396 mmol), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (19,94 mg, 0,149 mmol) e finalmente HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametil isourônio (V), 151 mg, 0,396 mmol). O frasco foi vedado com um septo, posto sob N_2 e agitado em temperatura ambiente da noite para o dia. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 22 minutos com retenção de 8 minutos. O solvente foi removido dando 53,0 mg (87% de rendimento) de 5-(2-(2-amino-2-oxoetoxi)-4-metóxi-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil) fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um pó amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido

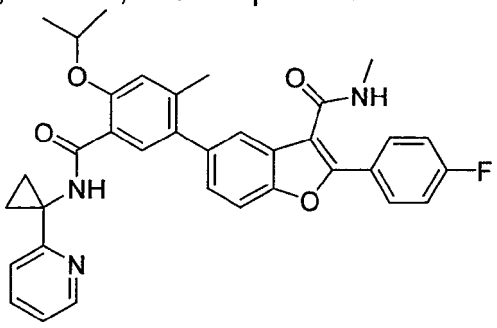
trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 1,46 - 1,53 (m, 2 H), 1,69 - 1,76 (m, 2 H), 2,96 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 4,16 (s, 3 H), 4,82 (s, 2 H), 7,04 (s, 1 H), 7,34 (s amplo, 1 H), 7,36 - 7,48 (m, 3 H), 7,52 (s amplo, 1 H), 7,66 - 7,78 (m, 3 H), 7,92 - 8,01 (m, 2 H), 8,03 (d, *J*=2,76 Hz, 1 H), 8,08 - 8,14 (m, 2 H), 8,36 (d, *J*=4,77 Hz, 1 H), 8,57 - 8,62 (m, 1 H), 8,94 (s, 1 H). LCMS *m/z* 609,5 (M+H), Rt = 2,030 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 5,800 min, 99,4% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 9,546 min, 99,7% de pureza.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-hidróxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de fundo redondo de 250mL foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (1,0008 g, 1,821 mmol) e DCM (18 mL). A solução foi posta sob uma atmosfera de nitrogênio e resfriada para 0° C. À mistura castanha foi adicionado em gotas tricloroborano a 1M (9,10 mL, 9,10 mL). A mistura foi deixada aquecer lentamente para temperatura ambiente

da noite para o dia. A mistura de reação foi resfriada para 0° C e 100mL de metanol frio foram adicionados e a mistura agitada por 30 minutos, então evaporada até quase secar. A adição de metanol seguido por evaporação foi repetida para dar um sólido castanho (82% de rendimento). Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ acetato de amônio a 10mM/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / acetato de amônio a 10mM/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,26 - 1,37 (m, 2 H), 1,57 - 1,66 (m, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 3,02 (d, *J*=4,02 Hz, 3 H), 6,77 (s, 1 H), 7,18 (t, *J*=8,78 Hz, 3 H), 7,32 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,69 - 7,79 (m, 1 H), 7,83 - 7,97 (m, 3 H), 8,08 (s, 1 H), 8,22 - 8,39 (m, 4 H), 8,66 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 536,5 (M+H), 534,4 (M - H), Rt = 3,446 min, 90% de pureza.

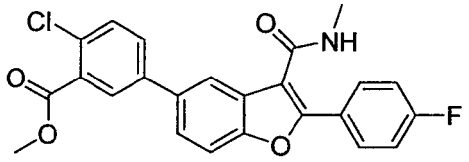


2-(4-Fluorfenil)-5-(4-isopropóxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

A um frasco de micro-ondas foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-5-(4-hidróxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida (16,6 mg, 0,031 mmol), dioxana (2 mL), trifenilfosfina (32,5 mg, 0,124 mmol), diazeno-1,2-dicarboxilato de (*E*)-di-*terc*-butila (21,41 mg, 0,093 mmol) e propan-2-ol (5,92 µL, 0,077 mmol). O frasco foi vedado e submetido a aquecimento com micro-ondas (140° C) por 20 minutos. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A

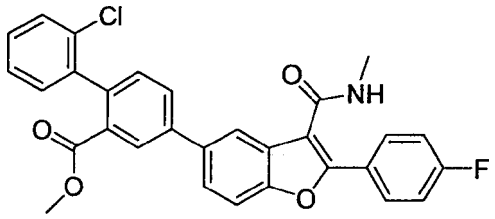
era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minutos. O solvente foi removido dando 6 mg (25% de rendimento) de 2-(4-fluorfenil)-5-(4-isopropóxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida como um pó incolor. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 1,24 - 1,31 (m, 2 H), 1,46 (d, *J*=6,02 Hz, 6 H), 1,64 - 1,69 (m, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 2,89 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 4,83 - 4,95 (m, 1 H), 6,98 - 7,04 (m, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 2 H), 7,26 (dd, *J*=8,28, 1,76 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J*=8,03 Hz, 2 H), 7,52 - 7,59 (m,

2 H), 7,62 (d, *J*=1,26 Hz, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,11 - 8,19 (m, 2 H), 8,36 - 8,43 (m, 1 H), 8,61 (s, 1 H). LCMS *m/z* 578,4 (M+H), Rt = 2,746 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 7,695 min, 98,38% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 12,003 min, 95,9% de pureza.



2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de metila

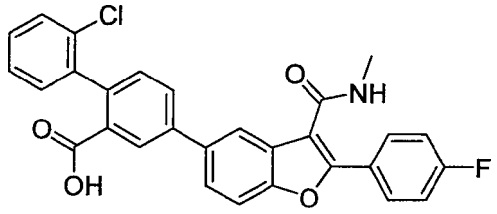
A um tubo vedado de 150mL foram adicionados trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (0,5 g, 1,198 mmol), dioxana (7,18 mL), água (1,437 mL), tetracis (trifenilfosfino)paládio(0) (0,028 g, 0,024 mmol), ácido 4-cloro-3-(metoxicarbonil) fenil borônico (0,385 g, 1,797 mmol) e carbonato de césio (0,586 g, 1,797 mmol). O tubo foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85 °C. A mistura de reação foi resfriada; o produto bruto foi diluído com 100mL de acetato de etila, lavado sequencialmente com 50mL de água, então salmoura. A solução de produto foi seca em sulfato de magnésio e filtrada. Solvente foi evaporado para dar um sólido amarelo bruto. O sólido foi triturado com dietil éter (30mL x2) e hexano (30mL x1) e então seco sob vácuo para dar 394mg de um sólido de cor marfim (53% de rendimento). Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 2,92 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,91 (s, 3 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,52 - 7,55 (m, 1 H), 7,57 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=1,25 Hz, 2 H), 7,82 (dd, *J*=8,41, 2,38 Hz, 1 H), 7,96 - 8,00 (m, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 3 H). LCMS *m/z* 438,3 (M+H), Rt = 3,518 min, 90 % de pureza.



2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilato de metila

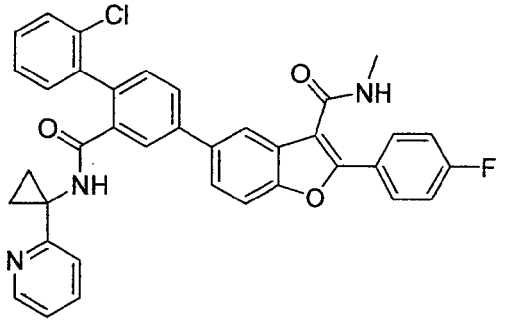
A um frasco de micro-ondas foram adicionados dioxana (6 mL), água (0,600 mL), diciclo-hexil(2',6'-dimetoxi bifenil-2-il)fosfina (S-Fos, 16,42 mg, 0,040 mmol), 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metil carbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de metila (87,6 mg, 0,2 mmol), fosfato de potássio tribásico (0,170 g, 0,800 mmol), acetato de paládio(II) (8,98 mg, 0,040 mmol) e ácido 2-clorofenilborônico (0,094 g, 0,600 mmol). O frasco foi tampado, desgaseificado, recebeu fluxo de N_2 e aquecido no micro-ondas por 10 minutos a 130° C. O solvente foi removido e a mistura de reação bruta foi absorvida em 4 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com a coluna Waters Sunfire 5µm C18 19x150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi removido para dar 43,8mg (80% de rendimento) de 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilatode metila como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 2,92 - 2,97 (m, 3 H), 3,60 - 3,62 (m, 3 H), 7,19 - 7,26 (m, 2 H), 7,27 - 7,34 (m, 3 H), 7,37 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,41 - 7,45 (m, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,62 -

7,67 (m, 1 H), 7,68 - 7,73 (m, 1 H), 7,92 (dd, *J*=7,91, 2,13 Hz, 1 H), 8,05 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 8,12 - 8,19 (m, 2 H), 8,29 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 514,2 (M+H), Rt =3,908 min, 93% de pureza.



Ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxílico

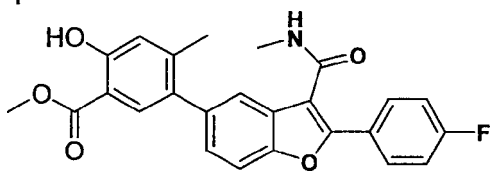
A um frasco de fundo redondo de 25mL foram adicionados 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilato de metila (43,8 mg, 0,079 mmol), metanol (1 mL), THF (1 mL) e 8 equivalentes de uma solução a 1M de hidróxido de sódio (0,63 mL, 0,63 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 48 horas. O produto bruto foi diluído com 20 mL de acetato de etila, tornado ácido com HCl a 0,5M, extraído, lavado com salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado até secagem dando 47,2 mg (96% de rendimento) de ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxílico como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. LCMS *m/z* 500,2 (M+H), Rt = 3,426 min, 90% de pureza.



5-(2'-Cloro-2-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de 25 mL foram adicionados ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxílico (39,6 mg, 0,079 mmol), DMF (2 mL), *N*-etil-*N,N*-isopropilpropan-2-amina (0,055 mL, 0,317 mmol), 1-(piridin-2-il) ciclopropanamina (15,94 mg, 0,119 mmol) e finalmente HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol [4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V), (120 mg, 0,317 mmol). O frasco foi vedado e a mistura agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi removido dando 40,7mg (70% de rendimento) de 5-(2'-cloro-2-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma coluna LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi

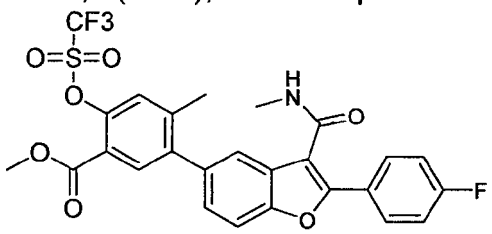
então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,90 - 1,10 (m, 2 H), 1,42 - 1,53 (m, 2 H), 2,94 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 7,11 (dd, *J*=6,90, 5,40 Hz, 1 H), 7,18 - 7,27 (m, 2 H), 7,30 - 7,43 (m, 5 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,52 - 7,58 (m, 1 H), 7,59 - 7,67 (m, 2 H), 7,73 (dd, *J*=8,53, 1,76 Hz, 1 H), 7,81 (dd, *J*=7,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 2 H), 8,06 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H), 8,41 (d, *J*=4,02 Hz, 1 H). LCMS *m/z* 617,3 (M+H), Rt = 2,765 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 7,823 min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 11,871min, 99,8% de pureza.



5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-hidróxi-4-metilbenzoato de metila

A um frasco de fundo redondo de 100mL foi adicionado 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila (350,5 mg, 0,783 mmol) em DCM (8 mL). A esta solução foi então adicionada, sob nitrogênio, uma solução a 1M de tricloreto de boro (3,92 mL, 3,92 mmols) e a mistura foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada em um banho de gelo e 10 mL de metanol foram lentamente adicionados. O solvente foi removido sob vácuo. O frasco foi novamente esfriado, 25mL de metanol gelado foram adicionados e o sólido resultante foi filtrado para dar 264,5mg (78% de rendimento) de 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-hidróxi-4-metilbenzoato de metila como um sólido incolor marfim. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm

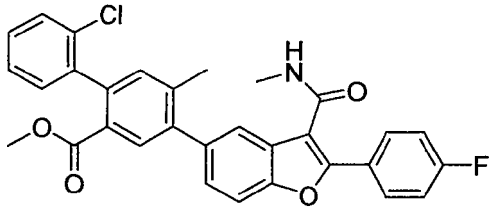
usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 2,30 (s, 3 H), 2,95 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,68 - 7,73 (m, 2 H), 7,76 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 8,08 - 8,15 (m, 2 H), 8,33 (s amplo, 1 H). LCMS Rt = 3,636, *m/z* 434,3 (M+H), 100% de pureza.



5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metil-2-(trifluormetilsulfoniloxi)benzoato de metila

A um frasco de fundo redondo de 25mL foram adicionados 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-hidróxi-4-metilbenzoato de metila (260 mg, 0,600 mmol), DCM (6 mL), trietilamina (0,166 mL, 1,200 mmol) e 1,1,1-triflúor-*N*-fenil-*N*-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (321 mg, 0,900 mmol). A solução foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. À mistura de reação foi então adicionada DMF (6 mL) junto com trietilamina (0,166 mL, 1.200 mmol) e 1,1,1-triflúor-*N*-fenil-*N*-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (321 mg, 0,900 mmol). A mistura foi aquecida para 65° C por quarenta e oito horas. A mistura de produto bruto foi retornada para temperatura ambiente, diluída com 100mL de DCM, lavada sequencialmente com 50mL de HCl a 0,1M frio, água e salmoura. O solvente foi evaporado e o produto bruto resultante foi triturado com 10mL de dietil éter (x2) para dar 180,7 mg (44,7% de rendimento) de um sólido de cor marfim. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluora-

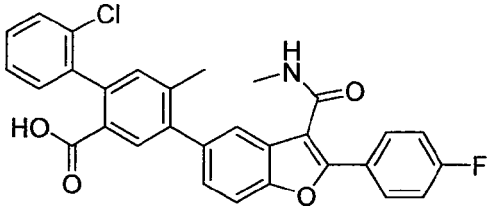
cético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H), 2,82 (d, *J*=4,58 Hz, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 7,36 - 7,47 (m, 3 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 7,78 (d, *J*=8,54 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,95 - 8,05 (m, 2 H), 8,47 (d, 1 H). LCMS *m/z* 566,3 (M+H), Rt = 3,913 min, 90% de pureza.



2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxilato de metila

A um tubo vedado pequeno foram adicionados 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metil-2-(trifluormetilsulfoniloxi)benzoato de metila (67,3 mg, 0,1 mmol), dioxana (3 mL), água (0,600 mL), ácido 2-clorofenilborônico (18,76 mg, 0,120 mmol), carbonato de césio (32,6 mg, 0,100 mmol) e tetracis(trifenilfosfino)paládio(0) (2,311 mg, 2,000 µmols). O tubo foi vedado e aquecido da noite para o dia a 80° C. A reação foi resfriada até a temperatura ambiente, filtrada em um tampão de CELITE® e concentrada quase até secar sob uma corrente de nitrogênio. A mistura de reação bruta foi absorvida em 6 mL de acetonitrila e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 3,5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 30-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi removido dando 48 mg (89% de rendimento) de 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxilato de metila como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna

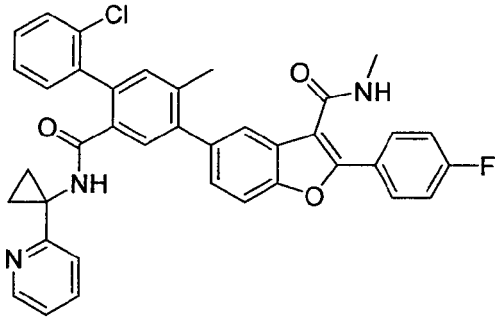
PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (500 MHz, THF-d_8) δ ppm 2,35 (s, 3 H), 2,91 (d, *J*=4,58 Hz, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 2 H), 7,38 (dd, *J*=8,39, 1,68 Hz, 1 H), 7,41 - 7,44 (m, 1 H), 7,50 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H), 7,75 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H). LCMS *m/z* 528,4 (M+H), Rt = 4,036 min, 98,3% de pureza.



Ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metil bifenil-2-carboxílico

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxilato de metila (48 mg, 0,091 mmol), THF (2,2 mL), metanol (2,2 mL) e hidróxido de sódio aquoso a 1M (0,728 mL, 0,728 mmol). O frasco foi vedado e agitado em temperatura ambiente por 48 horas. Os voláteis foram removidos e o produto bruto foi diluído com 30 mL de acetato de etila, lavado sequencialmente com 10 mL de HCl a 1M, salmoura, seco em sulfato de sódio, filtrado e evaporado até secar. O produto resultante foi triturado com 10 mL de dietil éter dando 47,2 mg (96% de rendimento) de ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxílico como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau ace-

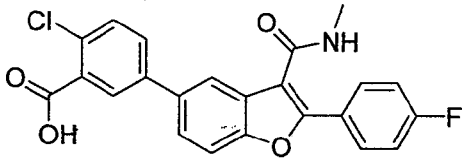
tonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMF-d_7) δ ppm 2,42 (s, 3 H), 2,97 (d, J=4,52 Hz, 3 H), 7,30 (s, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 5 H), 7,50 - 7,57 (m, 2 H), 7,78 - 7,85 (m, 2 H), 7,99 (s, 1 H), 8,10 - 8,17 (m, 2 H), 8,35 - 8,43 (m, 1 H). LCMS *m/z* 514,3 (M+H), Rt = 3,950 min, 95,4% de pureza.



5-(2'-Cloro-5-metil-2-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida, TFA

A um frasco de 25 mL foram adicionados ácido 2'-cloro-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-5-metilbifenil-2-carboxílico (47,2 mg, 0,087 mmol), DMF (2 mL), *N*-etil-*N,N*-di-isopropil propan-2-amina (0,061 mL, 0,349 mmol), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (17,56 mg, 0,131 mmol) e finalmente HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio(V), 133 mg, 0,349 mmol). O frasco foi vedado com um septo, posto sob N_2 e agitado em temperatura ambiente por 5 horas. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 30-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi evaporado para dar 66,1mg (92% de rendimento) de 5-(2'-cloro-5-metil-2-(1-(piridin-2-il)ciclopropil carbamoil)bifenil-4-il)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente

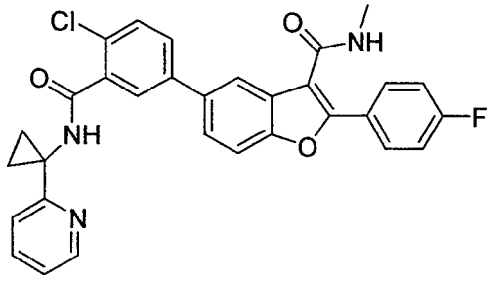
de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ ácido trifluoracético com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna de LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,85 - 0,96 (m, 1 H), 0,99 - 1,09 (m, 1 H), 1,38 - 1,53 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,90 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 7,07 - 7,14 (m, 1 H), 7,20 - 7,28 (m, 3 H), 7,30 - 7,36 (m, 3 H), 7,37 - 7,42 (m, 2 H), 7,44 - 7,49 (m, 1 H), 7,56 (d, *J*=4,52 Hz, 1 H), 7,58 - 7,65 (m, 3 H), 7,77 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 8,10 - 8,18 (m, 2 H), 8,37 - 8,42 (m, 1 H). LCMS *m/z* 631,39 (M+H), Rt = 2,925 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 8,118 min, 99,9% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 11,519min, 100% de pureza.



Ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

Procedimento alternativo: A um tubo vedado de 150 mL foram adicionados 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il trifluormetanos-

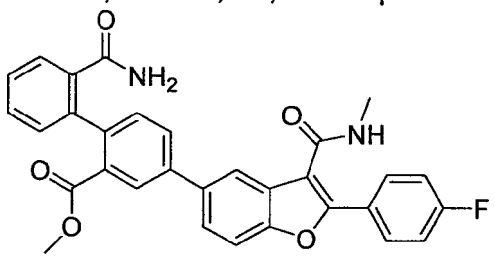
sulfonato (1,0 g, 2,4 mmols), dioxana (14,4 mL), água (2,9 mL), tetracis(trifenil fosfino)paládio(0) (0,055 g, 0,048 mmol), ácido 5-borono-2-clorobenzoico (0,720 g, 3,59 mmol) e carbonato de césio (1,171 g, 3,59 mmol). O tubo foi vedado e aquecido em um banho de óleo da noite para o dia a 85 °C. A mistura de reação foi resfriada, diluída com 150 mL de acetato de etila, lavada sequencialmente com 20 mL de HCl 0,5M, então salmoura. A solução de produto foi filtrada em um tampão de CELITE®, então evaporada até secar. O sólido resultante foi absorvido em 10 mL de DMF e acetonitrila 1:1 e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 3,5µm C18 4,6x150mm em um gradiente de B a 50-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 20 minutos com retenção de 5 minutos. Solvente foi evaporado dando 319,5mg (32 % de rendimento) de ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico como um pó branco. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18, 3,0 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau metanol/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% 10% de grau metanol), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 5 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,83 - 2,91 (m, 3 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,65 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H), 7,69 - 7,75 (m, 1 H), 7,76 - 7,82 (m, 1 H), 7,85 - 7,93 (m, 2 H), 7,98 - 8,05 (m, 2 H), 8,08 (d, *J*=2,26 Hz, 1 H), 8,43 - 8,53 (m, 1 H), 13,50 (s amplo, 1 H). LCMS *m/z* 424,0 (M+H), Rt = 3,105min, 100% de pureza.



5-(4-Cloro-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida

A um frasco de fundo redondo de 250 mL foram adicionados ácido 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (0,299 g, 0,705 mmol), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (0,142 g, 1,058 mmol), DMF (8,50 mL), *N*-etil-*N,N*-di-isopropilpropan-2-amina (0,493 mL, 2,82 mmols) e HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V), 1,073 g, 2,82 mmols). O frasco foi vedado, posto sob N_2 e agitado da noite para o dia em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 50 mL de acetato de etila, lavada com 5 mL de HCl a 1M, extraída, seca em sulfato de magnésio, filtrada e evaporada para um óleo vermelho. A mistura de reação bruta foi então evacuada até quase secagem, absorvida em 8 mL de metanol e DMF 1:1 e purificada usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando metanol/água/ ácido trifluoracético onde solvente A era metanol a 10%/ água a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / metanol a 90% / ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna PHENOMENEX® Luna 10µm C18 30x100mm em um gradiente de B a 50-100% e uma taxa de fluxo de 40 mL/min durante 8 minutos com retenção de 7 minutos. O solvente foi evaporado dando 261,3 mg (66,4% de rendimento) de 5-(4-cloro-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropil carbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-*N*-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido amarelo claro. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna Waters Sunfire 5µm C18, 4,6 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 3 minutos com uma retenção de 1 minuto em uma taxa de 4 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/

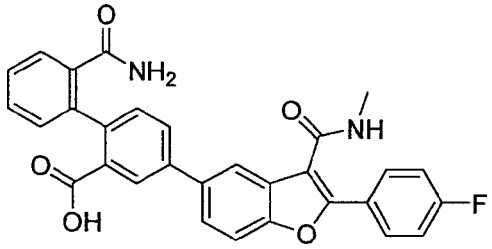
HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma LC analítica Shimadzu com uma coluna PHENOMENEX® Gemini C18 3,0µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 20-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 - 1,40 (m, 2 H), 1,56 - 1,64 (m, 2 H), 2,83 - 2,91 (m, 3 H), 7,27 (dd, *J*=6,78, 5,27 Hz, 1 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,63 (d, *J*=8,28 Hz, 1 H), 7,69 - 7,96 (m, 7 H), 7,97 - 8,06 (m, 2 H), 8,50 (d, *J*=4,52 Hz, 2 H), 9,34 (s, 1 H). LCMS *m/z* 540,39 (M+H), Rt = 1,643min, 94,2% de pureza. HPLC (Sunfire C18) Rt = 6,388min, 94% de pureza e (Gemini C18) Rt = 11,238min, 99,6% de pureza.



2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilato de metila

A um frasco de micro-ondas foram adicionados dioxana (9 mL), água (0,900 mL), ácido 2-carbamoilfenilborônico (148 mg, 0,900 mmol), 2-cloro-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de metila (131 mg, 0,3 mmol), fosfato de potássio tribásico (255 mg, 1,200 mmol), diciclo-hexil (2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (S-Fos, 24,63 mg, 0,060 mmol) e acetato de paládio(II) (13,47 mg, 0,060 mmol). O frasco foi tampado, desgaseificado, recebeu fluxo de N_2 e aquecido no micro-ondas por 13 minutos a 130° C. A mistura de reação foi filtrada e o solvente removido sob uma corrente de nitrogênio. O produto bruto foi absorvido em 4 mL de acetonitrila e purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitri-

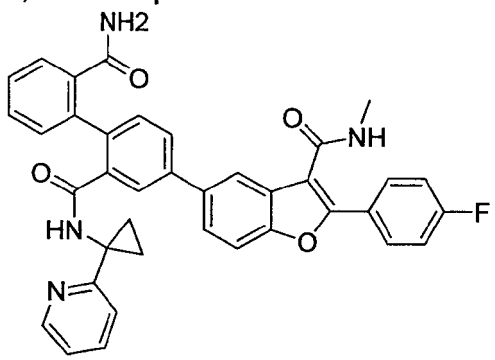
la/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19x150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi removido dando 58,3mg (36% de rendimento) de 2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilato de metila como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 2,93 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 3,62 (s, 3 H), 6,35 (s amplo, 2 H), 7,09 - 7,15 (m, 1 H), 7,22 (t, *J*=8,91 Hz, 2 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 7,52 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 7,58 - 7,71 (m, 3 H), 7,81 (dd, *J*=8,03, 2,01 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H), 8,09 - 8,20 (m, 3 H). LCMS *m/z* 523,3 (M+H), Rt = 3,051 min, 96% de pureza.



Ácido 2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxílico

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foram adicionados 2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxilato de metila (58,3 mg, 0,107 mmol), metanol (1 mL), THF (1 mL) e 8 equivalentes de uma solução a 1M de hidróxido de sódio (0,856 mL, 0,856 mmol). A mistura foi diluída com 20 mL de acetato de etila, tornada ácida com HCl a 0,5M e o produto bruto foi extraído, lavado com salmoura e seco em sulfato de sódio. A solução de produto foi filtrada e evaporada até secar

dando 52 mg (98% de rendimento) de ácido 2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxílico como um sólido amarelo. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. LCMS *m/z* 509,3 (M+H), Rt = 2,695 min, 90% de pureza.



4-(2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-*N*2-(1-(piridin-2-il)ciclopropil) bifenil-2,2'-dicarboxamida, TFA

A um frasco de fundo redondo de 25 mL foram adicionados ácido 2'-carbamoil-4-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)bifenil-2-carboxílico (52mg, 0,104 mmol), DMF (2 mL), *N*-etil-*N,N*-isopropilpropan-2-amina (0,075 mL, 0,429 mmol), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (21,57 mg, 0,161 mmol) e finalmente HATU hexafluorfosfato de (2-(3H-[1,2,3]triazol[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (V), 163 mg, 0,429 mmol). O frasco foi vedado e a mistura agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. O produto bruto foi purificado usando uma HPLC preparativa Shimadzu empregando acetonitrila/água/ ácido trifluoracético onde o solvente A era acetonitrila a 10% / água a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% e o solvente B era água a 10% / acetonitrila a 90%/ ácido trifluoracético a 0,1% com uma coluna Waters Sunfire 5µm C18 19 x 150mm em um gradiente de B a 20-100% e uma taxa de fluxo de 25 mL/min durante 20 minutos com retenção de 10 minutos. O solvente foi evaporado dando 2 rotâmeros conforme mostrado aci-

ma. Os dados de LC/MS foram obtidos em uma LC analítica Shimadzu / LC MICROMASS® Platform (ESI+) a 220nm usando o conjunto de condições que segue: coluna PHENOMENEX® Luna 3µm C18, 2 x 50mm, com um gradiente de B a 0-100% (B = HPLC a 90% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 10% de grau água), (A = HPLC a 90% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1% / HPLC a 10% de grau acetonitrila), em 4 minutos com retenção de 1 minuto em uma taxa de 0,8 mL/minuto. Pureza de HPLC foi determinada usando uma LC analítica Shimadzu a 254nm e 256nm com uma coluna Waters Sunfire C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/acetonitrila/ácido trifluoracético a 0,1% com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau acetonitrila/ ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / ácido trifluoracético a 0,1%/ HPLC a 5% de grau acetonitrila), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto. A pureza de HPLC foi então confirmada com um sistema de solvente ortogonal e coluna usando uma coluna LC analítica Shimadzu com uma Waters XBridge fenila C18 3,5µm 4,6 x 150mm empregando água/metanol/bicarbonato de amônio a 10mM com um gradiente de B a 10-100% (B = HPLC a 95% de grau metanol/ bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau água), (A = HPLC a 95% de grau água / bicarbonato de amônio a 10mM / HPLC a 5% de grau metanol), em 10 minutos com uma retenção de 10 minutos em uma taxa de 1 mL/minuto.

Isômero A: ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,53 - 0,79 (m, 2 H), 1,36 (d, *J*=4,27 Hz, 2 H), 2,95 (d, *J*=4,52 Hz, 3 H), 6,79 (s amplo, 1 H), 6,88 - 7,00 (m, 2 H), 7,16 - 7,26 (m, 4 H), 7,39 (td, *J*=7,72, 1,88 Hz, 1 H), 7,46 - 7,53 (m, 3 H), 7,57 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,65 (m, 2 H), 7,69 (ddd, *J*=10,23, 8,22, 1,88 Hz, 2 H), 7,91 (d, *J*=2,01 Hz, 1 H), 8,04 (d, *J*=1,51 Hz, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 2 H), 8,25 - 8,31 (m, 1 H), 9,01 (s, 1 H). LCMS *m/z* 625,4 (M+H), Rt = 2,310 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 6,796 min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 10,793 min, 100% de pureza.

Isômero B: ^{1}H RMN (400 MHz, THF-d_8) δ ppm 0,64 - 0,92 (m, 2 H), 1,39 (d, *J*=4,02 Hz, 2 H), 2,93 (d, *J*=4,77 Hz, 3 H), 6,76 (s amplo, 1 H),

6,88 (dd, *J*=6,90, 5,14 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J*=8,03 Hz, 1 H), 7,11 - 7,18 (m, 1 H), 7,20 - 7,30 (m, 3 H), 7,31 - 7,43 (m, 3 H), 7,50 (s amplo, 1 H), 7,59 (dd, *J*=7,15, 1,88 Hz, 1 H), 7,62 - 7,67 (m, 1 H), 7,68 - 7,76 (m, 2 H), 7,82 (dd, *J*=7,78, 2,01 Hz, 1 H), 7,92 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J*=1,76 Hz, 1 H), 8,09 - 8,17 (m, 2 H), 8,26 (d, *J*=4,27 Hz, 1 H), 8,98 (s, 1 H). LCMS *m/z* 625,4 (M+H), Rt = 2,275 min. HPLC (Sunfire C18) Rt = 6,688 min, 100% de pureza e (XBridge fenila C18) Rt = 10,821 min, 100% de pureza.

4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etila

A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etila (500 mg, 1,665 mmol) em acetonitrila (10 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado 1-(clorometil)-4-flúor-1,4-diazoniabiciclo[2,2,2]octano tetrafluorborato (708 mg, 1,998 mmol). A mistura foi agitada em r.t. (a mistura se tornou amarelo brilhante) por 20 horas. A mistura foi evaporada. O resíduo foi adicionado com 10 ml de H_2O. A parte aquosa decantada, e o resíduo lavado mais com 2 x 5 ml de H_2O. A mistura foi dissolvida em MeOH (cerca de 10 ml) e o insolúvel filtrado. O filtrado foi purificado através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação. Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 60, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,44 - 7,24 min. (Detecção por UV a 220 nm). As frações desejadas foram combinadas e evaporadas para dar um sólido amarelo. O sólido amarelo foi purificado mais através de cromatografia rápida BIOTAGE® Horizon (EtOAc 0 a 70% /Hexano, coluna de sílica-gel de 3 x 80 g) para dar um sólido amarelo claro (108,9 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (m, 2H), 7,26 (t sobrepondo com dd, 2H), 7,25 (dd, 1H), 7,03 (t, *J* = 8,39, 1H), 4,39 (q, *J* = 7,17, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,17, 3H). ^{19}F RMN (470,45 MHz, CD_3OD) δ 112,36, 142,29. A posição do átomo F em C4 foi confirmada através de ^{1}H-^{1}H através de correlação de ligação entre H6 e H7, ^{1}H-^{13}C HMBC e acoplamento de F-C4 em ^{13}C RMN (125,75 MHz, CD_3OD) (δ144,8 ppm, d, *J* = 247, C4). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Wa-

ters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 319,14, HPLC R_t = 1,718 min. As frações menores coletadas em cerca de 7,69-8,20 min foram confirmadas através de ^1H-^1H através de correlação de ligação, ^1H-^{13}C HMBC e acoplamento de F-C6 em ^{13}C RMN (125,75 MHz, CD_3OD) (δ 152,5 ppm, d, *J* = 242 Hz, C6) ser o isômero do átomo F em C6 (C4 : C6 cerca de 3:1 com base em HPLC preparativa área % do traço de UV); ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (dd, *J* = 8,55, 5,49, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,85, 1H), 7,38 (d, *J* = 10,07, 1H), 7,25 (t, *J* = 8,70, 2H), 4,40 (q, *J* = 7,17, 2H), 1,41 (t, *J* = 7,17, 3H). ^{19}F RMN (470,45 MHz, CD_3OD) δ 112,29, 138,52, LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 319,14, HPLC R_t = 1,798 min.

Ácido 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxílico

A uma mistura de 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etila (108,9 mg, 0,342 mmol) em uma mistura de MeOH (2 mL)/TF (2 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado hidróxido de sódio (1,0 mL, 1,0 mmol) (1M aq.). A mistura foi agitada a 100° C por 1,5 hora. A mistura foi resfriada para r.t., adicionada com 1,5 ml de HCl a 1N e então adicionados 10 ml de H_2O. Os precipitados brancos foram filtrados e lavados com H_2O 3 x 2 ml e secos (73 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (m, 2H), 7,25 (t sobrepondo com dd, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,39, 1H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3

min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 291,01, HPLC R_t = 1,478 min.

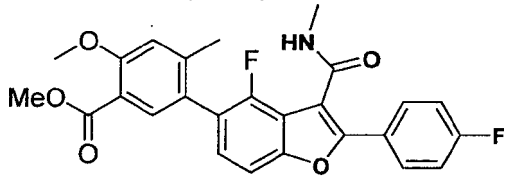
4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (73 mg, 0,252 mmol), metilamina, HCl (25,5 mg, 0,377 mmol), hidrato de HOBT (65,5 mg, 0,428 mmol) e cloridrato de EDC (87 mg, 0,453 mmol) em r.t. sob N_2 foi adicionada N,N-di-isopropiletilamina (0,220 mL, 1,258 mmol). A mistura foi agitada em r.t. por 16 horas. Após concentração, a mistura foi adicionada com 5 ml de HCl a 1N e então 14 ml de H_2O. O sólido branco foi filtrado e lavado com 3 x 5 ml de H_2O e seco (64 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (dd, *J* = 8,09, 5,34, 2H), 7,25 (t sobrepondo com dd, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,55, 1H), 2,96 (s, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 304,06, HPLC R_t = 1,262 min.

Trifluormetanossulfonato de 4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il

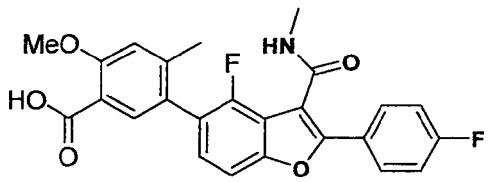
A uma suspensão branca de 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (64 mg, 0,211 mmol) em CH_2Cl_2 (2 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionada trietilamina (0,059 mL, 0,422 mmol). A mistura foi resfriada para 0 °C, e então adicionada 1,1,1-triflúor-N-fenil-N-(trifluormetilsulfonil)metanossulfonamida (113 mg, 0,317 mmol). A mistura foi então agitada em r.t. (a suspensão branca se transformou em uma solução amarelo clara após agitação por cerca de 10 minutos) por 2 horas e 35 min. A mistura foi deixada descansar em r.t. da noite para o dia e então evaporada. O resíduo foi esfriado em um banho de água gelada, adicionado com 2 mL de H_2O. Os sólidos foram filtrados e lavados com 3 x 2 mL de H_2O e se-

cos (94 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 9,00, 1,00, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,00, 7,50, 1H), 7,30 (t, *J* = 8,55, 2H), 2,99 (s, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 436,04, HPLC R_t = 1,678 min.



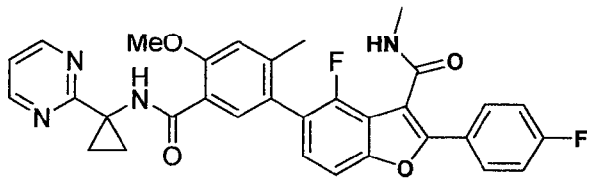
5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila

Uma mistura dos trifluormetanossulfonato de 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (suposto 0,211 mmol), 2-metóxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila (0,078 g, 0,253 mmol), $(Ph_3P)_4Pd$ (0,024 g, 0,021 mmol) e carbonato de césio (0,103 g, 0,317 mmol) acima preparados em uma mistura de H_2O (0,2 mL)/1,4-dioxana (1 mL) foi agitada a 95 °C por 2 horas 30 min. A mistura foi deixada descansar em r.t. da noite para o dia. A mistura foi diluída com 3,5 ml 1,4-dioxana, filtrada em um disco Whatman PVDF de 0,45 (com lavagem de 3 x 1 ml). O filtrado foi concentrado. A mistura foi adicionada com 3,5 ml de HCl a 1N e então 6 ml de H_2O (sólido amarelo depositado na parede do frasco). A parte aquosa foi decantada e o resíduo lavado com 3 x 2 ml de H_2O e seco. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 466,27, HPLC R_t = 1,708 min.



Ácido 5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico

Ao 5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila preparado acima (suposto 0,211 mmol) em uma mistura de MeOH (2 mL)/THF (2 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionado hidróxido de sódio (0,84 mL, 0,84 mmol). A mistura foi agitada em r.t. por 24 horas. A mistura foi adicionada com 2 ml de HCl a 1N e concentrada até que sólidos esbranquiçados se formassem. A mistura foi adicionada com 5 ml de H_2O, os sólidos filtrados e lavados com 3 x 2 ml de H_2O e secos (75,1 mg). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,24, 1H), 7,30-7,25 (t sobrepondo com m, 3H), 7,13 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,28 (s, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 452,23, HPLC R_t = 1,582.

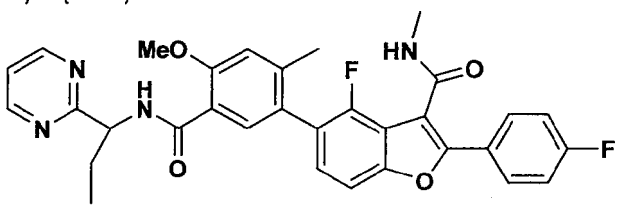


4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (30 mg, 0,066 mmol), 1-(pirimidin-2-il)ciclopropanamina, TFA (33,1 mg, cerca de 75% puro, suposto 0,133 mmol) e tetrafluorborato de 2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilisourônio (64,0 mg, 0,199 mmol) em DMF (1 mL) em r.t. sob N_2 foi adicionada N,N-di-isopropiletil amina (0,058 mL, 0,332 mmol). A mistu-

ra foi agitada em r.t. por 20 horas. A mistura foi diluída com MeOH e purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Detecção por UV a 220 nm, Coleta da Fração: 7,25-7,73 min. O resíduo após evaporação das frações combinadas foi purificado mais através de TLC preparativa (duas placas de 500 um x 20 x 20 cm, MeOH a 5%/CH_2Cl_2) para dar 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida como um sólido branco. TLC analítica Rf = 0,32 (MeOH a 5%/CH_2Cl_2). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, *J* = 4,88, 2H), 7,95 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,28-7,25 (m sobrepondo com t, 1H), 7,23 (t, *J* = 4,88, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,51 (m, 2H). ^{19}F RMN (470,45 MHz, CD_3OD) δ 112,81, 123,16, LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 569,38, HPLC R_t = 1,660 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,29 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,18 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5

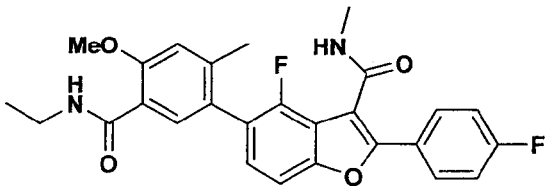
um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,39 min.



4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)propilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)propilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida foi formada como um subproduto em quantidade menor durante a síntese de 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida conforme acima descrito e foi isolada durante purificação através de HPLC de fase reversa preparativa (Coleta da Fração: 7,82 - 8,48 min). ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,08 (d, *J* = 7,32, 1H), 8,87 (d, *J* = 4,88, 2H), 8,70 (q, *J* = 4,58, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,46 (t, *J* = 4,88, 1H), 7,42 (t, *J* = 9,00, 2H), 7,30 (dd, *J* = 8,39, 7,17, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 2,80 (d, *J* = 4,58, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (m, 2H), 0,82 (t, *J* = 7,32, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 571,35, HPLC R_t = 1,743 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,33 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,69 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada

= 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,23 min.



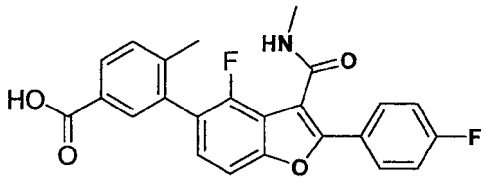
5-(5-(Etilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

5-(5-(Etilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida foi formada como um subproduto em quantidade menor durante a síntese de 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida conforme acima descrito e foi isolada durante purificação através de TLC preparativa (a faixa da direita acima a faixa de produto em maior quantidade). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7,95 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,30-7,25 (t sobrepondo com dd, 3H), (7,13 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,46 (q, *J* = 7,17, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,17, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 479,30, HPLC R_t = 1,670 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,94 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,31 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: X-

Bridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,20 min.

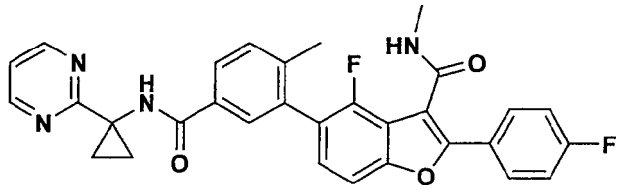
2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

Uma mistura de 5-iodo-2,4-dimetilbenzoato de metila (1 g, 3,45 mmols), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,050 g, 4,14 mmols), acetato de potássio (1,015 g, 10,34 mmols) e Pd-Cl_2(dppf)(Cl_2CH_2) ([1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio(II), diclorometano) (0,284 g, 0,345 mmol) em DMF (25 mL) sob N_2 foi agitada a 100 °C for 20 horas. A mistura foi resfriada para r.t., adicionada com 30 ml de H_2O. O sólido escuro foi filtrado e lavado com 3 x 5 ml de H_2O e seco. O sólido foi purificado através da cromatografia rápida BIOTAGE® Horizon (EtOAc/Hexano 0 a 70%) para dar o produto como um sólido branco (442,7 mg). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ8,26 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,37 (s, 12H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 291,14, HPLC R_t = 1,933 min.



Ácido 3-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

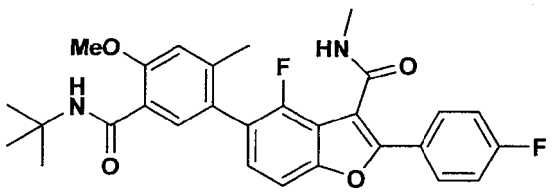
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 422,19, HPLC R_t = 1,653 min.



4-Flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,80-7,18 min. (Detecção por UV a 220 nm). O material obtido foi purificado mais através de TLC preparativa (placa de 500 um x 20 x 20 cm, MeOH a 5%/CH_2Cl_2). TLC analítica Rf = 0,35 (MeOH a 5%/CH_2Cl_2). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, *J* = 4,88, 2H), 7,96 (m, 2H), 7,90 (dd, *J* = 7,93, 1,83, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,83, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,93, 1H), 7,34-7,27 (m sobrepondo com t, 3H), 7,22 (t, *J* = 4,88, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). ^{19}F RMN (470,45 MHz, CD_3OD) δ 112,72, 123,10. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 539,32, HPLC R_t = 1,585 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,64 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 4,66 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%- NH_4HCO_3 a 10 mM, Início

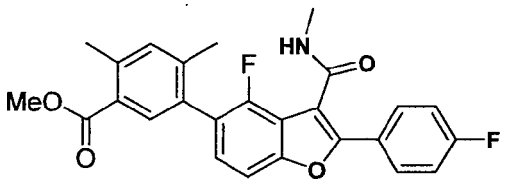
B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,43 min.



5-(5-(*terc*-Butilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

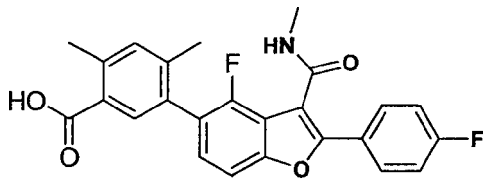
Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,68 - 9,29 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (dd, *J* = 8,55, 5,19, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,23–7,17 (m de sobreposição, 3H), 7,06 (s, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 507,33, HPLC R_t = 1,837 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 10,19 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,50 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada

= 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,25 min.



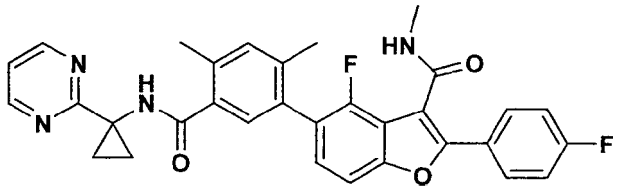
5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metila

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 450,11, HPLC R_t = 1,852 min.



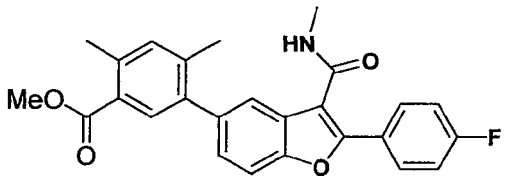
Ácido 5-(4-flúor-2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2,4-dimetilbenzoico

^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7,95 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,30-7,25 (s e m de sobreposição, 4H), 2,96 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 436,09, HPLC R_t = 1,735 min.



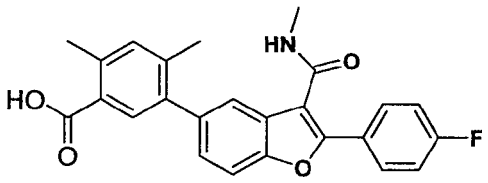
5-(2,4-Dimetil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, Coleta da Fração: 6,93 - 7,43 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6, os picos eram geralmente amplos) δ 8,93 (s, 1H), 8,71 (s amplo, 1H), 8,68 (m, 2H), 7,93 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,57 (s, 2H), 1,33 (s, 2H). ^{19}F RMN (470,45 MHz, DMSO-d_6) δ 110,88, 121,61. LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 553,22, HPLC R_t = 1,645 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,26 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,23 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,00 min.



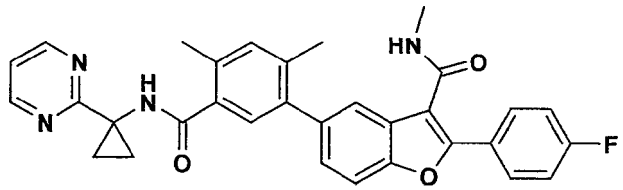
5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2,4-dimetilbenzoato de metila

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 432,10, HPLC R_t = 1,928 min.



Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2,4-dimetilbenzoico

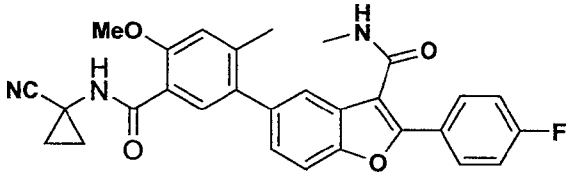
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 418,10, HPLC R_t = 1,810 min.



5-(2,4-Dimetil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a

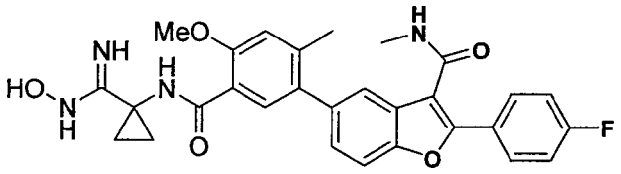
10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Sunfire Prep C18 19 x 100 5um, Coleta da Fração: 7,75 - 8,16 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (d, *J* = 4,88, 2H), 7,97 (m, 2H), 7,65 (s sobreposto com d, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,50, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,55, 1,83, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,85, 2H), 7,24 (t, *J* = 4,88, 1H), 7,22 (s, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 535,23, HPLC R_t = 1,722 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,24 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,62 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,24 min.



5-(5-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

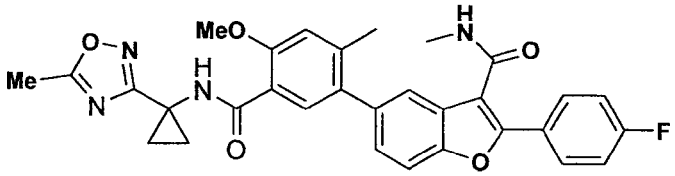
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solven-

te A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 498,21, HPLC R_t = 1,647 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(5-(1-(N-hidroxicarbamimidoil) ciclopropilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Purificação foi realizada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 30, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 6,82 - 7,62 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ7,96 (dd, *J* = 8,24, 5,80, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,54, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,70, 2H), 7,13 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 531,22, HPLC R_t = 1,457 min.

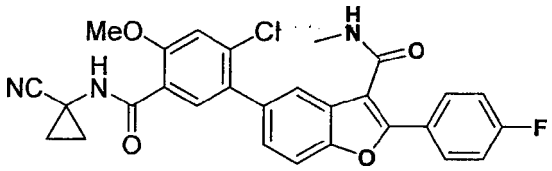


2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-

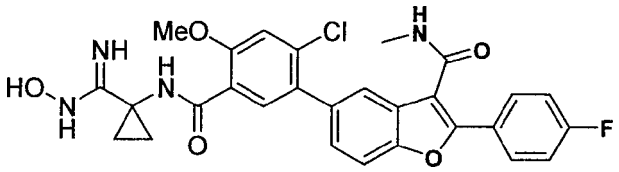
3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida foi preparada a partir de 2-(4-fluorfenil)-5-(5-(1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropilcarbamoil)-4-metóxi-2-metilfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida sob condições similares conforme descrito, mas usando PhMe como um solvente. A mistura bruta foi purificada através de TLC preaprativa (placas de 20 x 20 cm x 500 um, MeOH a 5%/CH_2Cl_2) para dar o produto, que foi purificado mais através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 7,95 - 8,47 min. (Detecção por UV a 220 nm). TLC analítica Rf = 0,38 (5 % de MeOH/CH_2Cl_2). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, *J* = 7,93, 5,49, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,39, 2H), 7,11 (s, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,45 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 555,34, HPLC R_t = 1,735 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,75 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 5,93 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min,

Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 11,98 min.



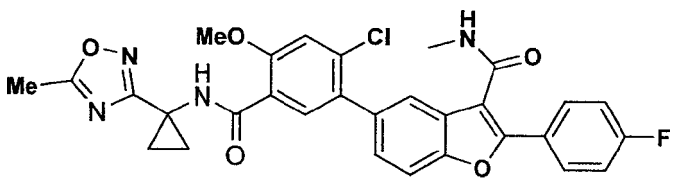
5-(2-Cloro-5-(1-cianociclopropilcarbamoil)-4-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 518,20, 520,18, HPLC R_t = 1,692 min.



5-(2-Cloro-5-(1-(N-hidroxicarbamimidoil)ciclopropilcarbamoil)-4-metoxifenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

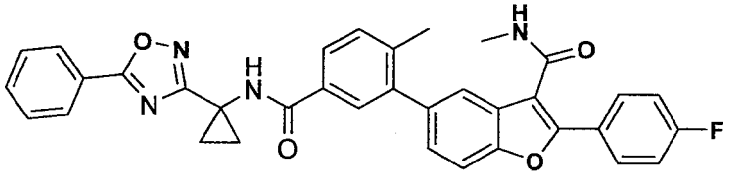
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 551,21, HPLC R_t = 1,478 min.



5-(2-Cloro-4-metóxi-5-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A mistura foi primeiro purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A =

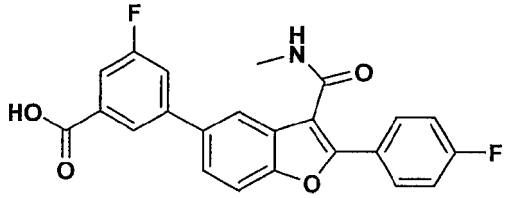
MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 60, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 5 min, Tempo de Parada = 6 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 50 mm S5, Coleta da Fração: 3,85 - 4,21 min. (Detecção por UV a 220 nm). O resíduo obtido após evaporação das frações desejadas foi purificado mais através de TLC preparativa (MeOH a 5%/CH_2Cl_2, placas de 20 cm x 20 cm x 0,5 mm). ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (dd sobrepondo com, J = 5,19, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,22, 1H), 7,65 (d, J = 8,55, 1H), 7,45 (dd, J = 8,55, 1,83, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,85, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 1,46 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 575,10, HPLC R_t = 1,817 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 7,92 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 6,21 min.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(5-fenil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

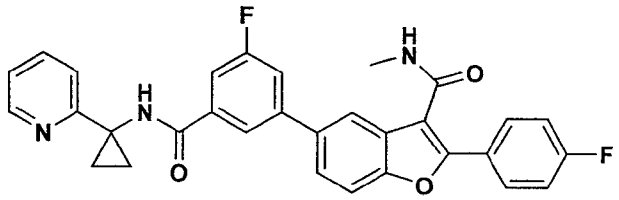
A mistura foi primeiro purificada através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Wa-

ters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 9,11 - 9,39 min. (Detecção por UV a 220 nm) para isolar o produto desejado. O resíduo após evaporação das frações desejadas foi purificado mais através de TLC preparativa (MeOH a 5%/CH_2Cl_2, placa de 20 cm x 20 cm x 0,5 mm). TLC analítica Rf = 0,52 (MeOH a 5%/CH_2Cl_2). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, *J* = 7,02, 2H), 7,99 (m, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,83 (m sobrepondo com s, 1H), 7,68–7,64 (m de sobreposição, 3 H), 7,60–7,57 (m de sobreposição, 2 H), 7,45 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,24, 1,83, 1H), 7,28 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,50 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 4 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 587,20, HPLC R_t = 1,950 min.



Ácido 3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

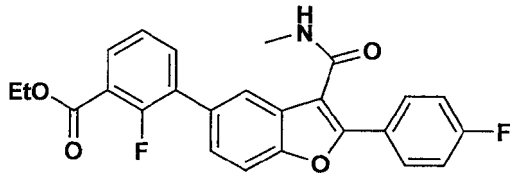
LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 408,15, HPLC R_t = 1,757 min.



5-(3-Flúor-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-

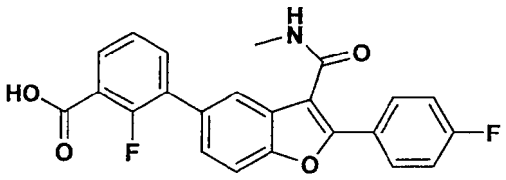
fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto precipitou da mistura de reação durante o acoplamento de ácido 3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico (0,068 mmol de escala) com bicloreto de 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (TBTU, iPr_2NET, DMF, r.t.). A mistura foi diluída com 4 ml de H_2O, o sólido esbranquiçado filtrado e lavado com 3 x 2 ml de H_2O. O sólido foi lavado mais com 3 x 1 ml de MeOH e seco. ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,50 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 4,58, 1H), 8,47 (d, *J* = 3,97, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03-8,00 (m de sobreposição, 3H), 7,83 (m de sobreposição, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,70 (dt sobrepondo com d, 1H), 7,43-7,40 (m de sobreposição, 3H), 7,17 (dd, *J* = 6,87, 5,34, 1H), 2,88 (d, *J* = 4,27, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,32 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 524,25, HPLC R_t = 1,512 min.



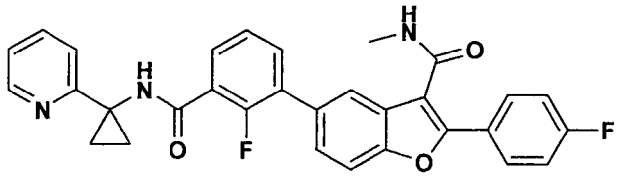
2-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoato de etila

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 436,01, HPLC R_t = 1,820 min.



Ácido 2-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)benzoico

LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 408,01, HPLC R_t = 1,623 min.



5-(2-Flúor-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

O produto foi obtido como um sal de TFA após purificação através de HPLC de fase reversa preparativa Shimadzu-VP usando o método de separação Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 10 min, Tempo de Parada = 12 min, Taxa de Fluxo = 25 mL/min, Coluna: Waters-Sunfire 19 x 100 mm S5, Coleta da Fração: 8,11 - 8,43 min. (Detecção por UV a 220 nm). ^{1}H RMN (500 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (d, *J* = 5,19, 1H), 8,42 (t, *J* = 7,78, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,24, 5,49, 2H), 7,91 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (q, *J* = 6,61, 2H), 7,76 (t, *J* = 7,17, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,55, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,24, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,78, 1H), 7,29 (t, *J* = 8,55, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,74 (m, 2H). LC/MS foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3

min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 524,08, HPLC R_t = 1,417 min. HPLC analítica foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e 254 nm. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeCN a 5%-H_2O a 95%-TFA a 0,1%, Solvente B = MeCN a 95%-H_2O a 5%-TFA a 0,1%, Início B% = 10, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: Sunfire C18, 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 8,57 min; Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 9,09 min. Método de HPLC analítica: Solvente A = MeOH a 5%-H_2O a 95%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Solvente B = MeOH a 95%-H_2O a 5%-NH_4HCO_3 a 10 mM, Início B% = 50, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 15 min, Tempo de Parada = 18 min, Taxa de Fluxo = 1 ml/min, Coluna: XBridge fenila 3,5 um, 4,6 x 150 mm, R_t = 12,08 min.

3-(4-Fluorfenil)-3-oxopropanoato de etila

A uma suspensão de carbonato de dietila (7,69 g, 65,14 mmols, 1,8 eq.) e NaH (lavado com hexano) (90,47 mmols, 2,5 eq) em THF seco (30 ml) p-fluoracetofenona (36,19 mmols) foi adicionada em gotas a 60° C. A reação foi mantida em refluxo suave através do ajuste da temperatura e da taxa de adição (exotérmica). Após a adição estar completa, a reação foi aquecida em refluxo por 4 h, e então resfriada para temperatura ambiente. A mistura de reação foi despejada cuidadosamente em ácido acético gelado (6,0 ml) e água (20 ml). O produto foi extraído com éter e as camadas de éter combinadas foram lavadas com bicarbonato aquoso saturado, salmoura e secas. Éter foi evaporado e o produto bruto foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando EtOAc a 2%/hexanos como eluente. Rendimento: 7,3 g (96 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,27 (t, 3H, *J* = 7,12 Hz), 3,96 (s, 2H), 4,24 (q, 2H, *J* = 7,12 Hz), 7,17 (t, 2H, *J* = 7,59 Hz), 7,98 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 211(M+H).

2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato de etila

A uma solução agitada de cloreto de zinco (8,39 g, 1,14 mmol, 1 eq) em tolueno em temperatura ambiente, 3-(4-fluorfenil)-3-oxopropanoato de etila (13 g, 2,74 mmols, 1 eq) foi adicionado e agitado a 70° C por 15 min.

Benzoquinona (6,66 g, 0,72 mmol, 1 eq) foi adicionada em porções na mistura de reação e agitada na mesma temperatura por 15-20 min. Aparelho Dean-stark foi montado e a mistura de reação foi aquecida a 140° C por 12 h e resfriada até a temperatura ambiente. O término da reação foi julgado através de TLC. EtOAc foi adicionado à massa de reação e filtrado através de um papel filtro, para remover o material inorgânico. Salmoura foi adicionada à mistura de reação (filtrada) e extraída, seca em sulfato de sódio e concentrada para dar o material bruto. Ela foi purificada mais através de cromatografia de coluna usando sistema de EtOAc a 10% /Hexano. Rendimento: 8,0 g (43 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,38-1,42 (t, 3H, *J* = 7,14 Hz), 4,37-4,42 (q, 2H, *J* = 7,13 Hz), 5,2 (br s, 1H), 6,87-6,9 (q, 1H, *J* = 3,81 Hz), 7,14-7,18 (q, 2H, *J* = 5,82 Hz), 7,36-7,39 (d, 1H, *J* = 8,80 Hz), 7,50-7,51 (d, 1H, *J* = 2,56 Hz), 8,00-8,03 (m, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 301(M+H).

Ácido 2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxílico

A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxilato (1 g, 3,5 mmols, 1 eq) em uma mistura 1:1 de MeOH/THF em temperatura ambiente foram adicionados 5 eq. de NaOH e aquecidos para 60° C por 3 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e para 0° C em um banho de água gelada, ela foi acidificada lentamente com HCl a 1,5N e então concentrada. A mistura com precipitados brancos foi diluída com água e filtrada para dar o sólido. Ela foi lavada mais com água e seca a vácuo. Rendimento: 0,9 g (94,6 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 6,82-6,85 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 3H), 7,46-7,49 (d, 1H, *J* = 8,84 Hz), 8,02-8,05 (m, 2H), 9,4 (s, 1H), 13,05 (s, 1H). LCMS : (ES-) m/z = 271,1.

2-(4-Fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 2-(4-fluorfenil)-5-hidroxibenzofuran-3-carboxílico (1 g, 3,7mmols, 1 eq), metilamina em THF (solução a 2 M) (0,689 g, 21,5 mmols, 1 eq), HOBT (0,83 g, 6,2 mmols, 1,7 eq), EDC.HCl (1,24 g, 6,6 mmols, 1,8 eq) em DMF em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropil etilamina (2,32 g, 18,5 mmols, 3,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A LCMS indicou o produto desejado. A mistura foi concentrada, resfriada em um banho de á-

gua gelada, diluída mais com água. O sólido branco foi filtrado e lavado com água e seco a vácuo. Rendimento: 0,85 g (90 %).^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,5Hz), 6,80-6,83 (m, 1H), 6,94-6,95 (d, 1H, *J* = 2,3 Hz), 7,34-7,38 (t, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,44-7,47 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,90-7,93 (m, 2H), 8,39-8,40 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 9,3 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 286,1(M+H).

trifluormetanossulfonato de 2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila

A uma mistura de 2-(4-fluorfenil)-5-hidróxi-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (5 g, 17,5 mmols, 1 eq) em diclorometano (50 ml) em temperatura ambiente sob N_2 foi adicionada trietilamina (2,6 g, 26 mmols, 1,5 eq). A mistura foi resfriada para 0 °C e então adicionada 1,1,1-triflúor-N-fenil-N(trifluormetilsulfonil) metano sulfonamida (7,5 g, 21 mmols, 1,2 eq). A mistura foi então agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura de reação foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais duas vezes com água, seca em sulfato de sódio e concentrada para dar o produto. O produto foi purificado adicionalmente através de cromatografia de coluna usando 230-400 sílica-gel e EtOAc/Hexano 50 %. Rendimento: 6,2 g (85 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,83-2,84 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 7,40-7,44 (t, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,75-7,76 (d, 1H, *J* = 2,52 Hz), 7,88-7,90 (d, 1H, *J* = 8,96 Hz), 7,94-7,98 (m, 2H),) 8,51-8,52 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 418(M+H).

3-(2-(4-Fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato

A uma mistura de trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (3,5 g, 8,4 mmols, 1 eq), ácido borônico (1,95 g, 10,1 mmols, 1,2 eq), em 1,4-dioxana/H_2O (5:1) foi adicionado carbonato de césio (8,21 g, 26 mmols, 3 eq) e o gás nitrogênio foi passado pela mistura por 10 min. Então trifenilfosfino paládio (0,97 g, 0,8 mmol, 0,1 eq.) foi adicionado à mistura de reação e o gás nitrogênio foi novamente passado pela mistura por 10 min. A mistura de reação acima foi aquecida em micro-ondas por uma hora a 90° C. Cerca de 50 ml de água são adicionados à

mistura de reação e extraídos com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais duas vezes com água e seca em sulfato de sódio e concentrada para dar o produto. O produto obtido foi purificado adicionalmente através de cromatografia de coluna usando EtOAc a 40% /Hexano como eluente. Rendimento; 1,5 g (40 %) ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,32 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,56 Hz), 3,85 (s, 3H), 7,39-7,43 (t, 2H, *J* = 8,9 Hz), 7,39-7,43 (m, 1H), 7,49-7,51 (d, 1H, *J* = 8,16 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H, *J* = 8,6), 7,83 (s, 1H), 7,89-7,91 (d, 1H, *J* = 7,82 Hz), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,48-8,49 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz).LCMS : (ES+) m/z = 418 (M+H).

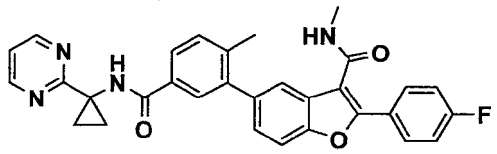
Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

A uma mistura de 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila (1 g, 2,4 mmols, 1 eq) em em uma mistura 1:1 de MeOH/TF em temperatura ambiente foram adicionados 5 eq. de NaOH e aquecidos para 60° C por 5 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e então em um banho gelado, extinta lentamente com HCl a 1,5N e então concentrada. A mistura com precipitados brancos foi diluída com água e filtrada para dar o sólido. Ela foi lavada mais com água e seca a vácuo. Rendimento: 0,850 g (90 %). Este ácido foi também preparado através do acoplamento de trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila com ácido 4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoico (Cs_2CO_3, $(Ph_3)_4Pd$, H_2O/1,4-dioxana (1:5), 90 °C) de uma maneira similar à descrita. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,32 (s, 3H), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 7,36-7,48 (m, 6H), 7,56-7,57 (d, 1H, *J* = 1,44 Hz), 7,75-7,77 (d, 1H, *J* = 8,48 Hz), 7,81-8,03 (m, 2H), 8,46-8,48 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz), 12,92 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 404,0 (M+H).

1-(Pirimidin-2-il)ciclopropanamina

2-Ciano pirimidina (5 g, 47,6 mmols, 1 eq) foi absorvida em THF seco sob atmosfera de argônio, então isopropóxido de titânio (17 ml, 57,1 mmols, 1,2 eq.) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente e a mistura de reação foi agitada por 15 min. Brometo de etil magnésio (solução a

1M) em THF (107 ml, 809 mmolse, 2,5 eq.) foi adicionado através de seringa lentamente em temperatura ambiente, (durante a adição de EtMgBr a massa de reação ficou preta). Então a massa de reação foi agitada por uma hora. BF_3,EtO (16,7 ml, 119,0 mmols, 2,5 eq) foi adicionado lentamente através de seringa a 0° C. Amistura foi deixada atingir temperatura ambiente e agitada por mais uma hora. 50 ml de água foram adicionados à mistura de reação e filtrados em CELITE® e o leito lavado com água e acetato de etila. A massa de reação foi basificada com solução de NaOH a 10% (pH = 9), então extraída com DCM e lavada com solução de salmoura. O produto requerido foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (230-400) usando DCM/metanol como o eluente. Rendimento: 2,1 g (30 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,49-1,52 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 7,47-7,49 (t, 1H, *J* = 4,80), 8,83-8,84 (d, 2H, *J* = 4,80).



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,1 g, 0,25 mmol, 1 eq), 1-(pirimidin-2-il)ciclopropanamina (0,041 g, 0,3 mmol, 1,2 eq) (60% de pureza), HOBT (0,057 g, 0,42 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,086 g, 0,44 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada diisopropiletilamina (0,16 g, 1,3 mmol). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada adicionalmente com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado adicionalmente através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando metanol a 0,5%/DCM e finalmente purificado através de HPLC preparativa. Rendimento: 0,15 g (14 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,33-1,36 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 2H), 2,31(s, 3H), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,8 Hz), 7,26-7,29 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,39-7,45 (m, 4H), 7,59 (s, 1H), 7,76-7,78 (d,

1H, *J* = 8,4 Hz), 7,86-7,87 (d, 2H, *J* = 4,4 Hz), 7,98-8,02 (m, 2H), 8,47-8,50 (m, 1H), 8,67-8,68 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 9,20 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 521,2 (M+H). Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : 2% de MeCN - 98% de H_2O-NH_4COOH a 10mM. FaseM B : 98% de MeCN – 2% de H_2O-NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0
3,6	100,0	0,0

RT min : 1,908, comprimento de onda:220nm.

Método de HPLC:

Coluna : ZORBAX® C18 (4,6X150mm-5,0µm)

A : Tampão : Acetato de amônio a 20mM

B : Metanol

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :19,7

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :19,7

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : ACN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :17,2

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :17,2

Método de HPLC:

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :15,764

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :15,764

Ácido 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzoico

Ácido 3-flúor-4-metilbenzoico (1 g, 6,48 mmols, 1 eq) foi dissolvido em ácido trifluormetanossulfônico (10 ml) e a reação foi resfriada para 0° C. N-Iodossuccinimida (1,46 g, 6,48 mmols, 1 eq) foi adicionada à solução acima em porção e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 14 h. Em seguida a solução acima foi vertida em 50 ml de água gelada, o sólido obtido foi filtrado. O sólido foi dissolvido em acetato de etila, lavado com solução de tiossulfato de sódio e salmoura, a camada orgânica foi concentrada para obter o produto desejado como um sólido marrom claro. Rendimento: 1,5 g (83 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,35 (s, 3H), 7,68 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,14 (s, 1H). 13,50 (amplo, 1H).

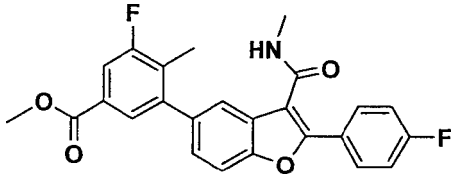
3-flúor-5-iodo-4-metilbenzoato de metila

Ácido 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzoico (1,3 g, 4,6 mmols, 1 eq) foi dissolvido em metanol e tratado com ácido sulfúrico concentrado (0,49 ml, 9,2 mmols, 2 eq). A solução acima foi agitada a 50° C por 15 h. Em seguida o solvente foi removido e ao resíduo resultante dietiléter foi adicionado e a camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio a 10% e água. Finalmente, a camada orgânica foi concentrada e purificada através

de cromatografia de coluna de sílica-gel rápida usando sílica-gel 240-400 usando EtOAc a 10% em hexano como o eluente. Rendimento: 1 g (77 %). ^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$). δ 2,39 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,64 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,25 (s, 1H).

3-flúor-4-metil-5-(3,3,4,4-tetrametilborolan-1-il)benzoato de metila

Uma mistura de 3-flúor-5-iodo-4-metilbenzoato de metila (0,85 g, 2,89 mmols, 1 eq), acetato de potássio (1,41 g, 14,45 mmols, 5 eq), bispinacolatodiboro (1,1 g, 4,33 mmols, 1,5 eq) e 1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaládio (II) (0,047 g, 0,057 mmol, 0,02 eq) foi dissolvida em DMF e a reação foi agitada a 90° C por 18 h. Em seguida, o solvente foi removido, água foi adicionada e extraída com diclorometano, a camada orgânica foi lavada com HCl a 2M, cloreto de lítio a 10% e salmoura. A camada orgânica foi concentrada e hexano foi adicionado. O sólido obtido foi filtrado e seco para dar o produto desejado como um sólido branco. Rendimento: 0,35 g, (41 %). ^{1}H RMN (400MHz $CDCl_3$): δ 1,35(s, 12H), 2,49 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,69-7,71 (d, 1H, J = 8 Hz), 8,18 (s, 1H).).



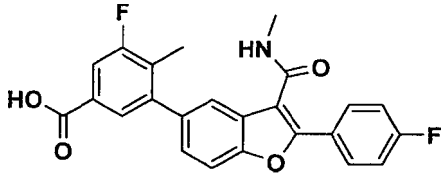
3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila

A uma mistura de trifluormetanossulfonato 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (0,5 g, 1,2 mmol, 1 eq), éster borônico (0,42 g, 1,4 mmol, 1,2 eq) em 1,4-dioxana/H_2O (5:1) foi adicionado carbonato de césio (1,17 g, 3,6 mmols, 3 eq) e o gás nitrogênio foi passado pela solução por 10 minutos. Então tetracistrifenilfosfino paládio (0,14 g, 0,12 mmol, 0,1 eq) foi adicionado e o gás nitrogênio foi passado novamente através da solução por 15 min. A mistura de reação acima foi aquecida em micro-ondas por uma hora a 90° C. Cerca de 100 ml de água são adicionados à mistura de reação e extraídos com EtOAc. A camada orgânica foi lavada duas vezes com água, seca e concentrada para dar o produto. O produto obtido foi adi-

cionalmente purificado através de cromatografia de coluna usando EtOAc a 40 % /Hexano como o eluente. Rendimento: 0,5 g (40 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,23 (d, 3H, *J* = 1,9 Hz), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 3,8 (s, 3H), 7,39-7,43 (t, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,39-7,43 (1H, m), 7,61 (s, 1H), 7,70-7,72 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz), 7,78-7,80 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,49-8,51 (d, 1H, *J* = 4,7 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 436 (M+H). PHENOMENEX® Luna C18 (4,6X3,0mm-5,0µm). FaseM A : 10% de CH_3OH -H_2O a 90%- NH_4Oac a 10mM. FaseM B : 90% de CH_3OH -H_2O a 10%- NH_4OAc a 10mM. Fluxo : 5 ml/Min.

Tempo	B%
0,0	0,0
2,0	100,0
3,0	0,0

RT min : 2,135, comprimento de onda: 220nm



Ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

A uma mistura de 3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila (0,3 g, 0,68 mmol, 1 eq) em uma mistura 1:1 de MeOH/THF em temperatura ambiente foram adicionados 5 eq. de NaOH e aquecidos para 60° C por 5 h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e então resfriada em um banho de água gelada. Ela foi acidificada lentamente com HCl a 1,5N e então concentrada. A mistura com precipitados brancos foi diluída com água e filtrada para dar o sólido. Ela foi lavada mais com água e seca a vácuo. Rendimento: 0,2 g (60 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,22 (s, 3H), 2,82-2,84 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 7,39-7,43 (m, 3H,), 7,61 (s, 1H), 7,66-7,70 (d, 1H, *J* = 8,6 Hz), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,78-7,80 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,49-8,51 (d, 1H, *J* = 4,76 Hz), 13,2 (s, 1H). LCMS : (ES-) m/z = 420,0 (M-H). CHROMOLIT® SpeedROD C18 (4,6X3,0mm-5,0µm). FaseM A : CH_3OH a 10%-

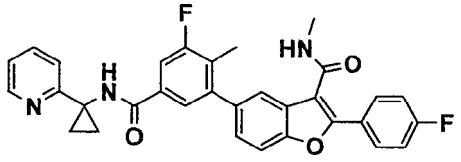
H_2O a 90%-TFA a 0,1%. FaseM B : CH_3OH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%. Fluxo : 5 ml/Min

Tempo	% de B
0,0	0,0
2,0	100,0
3,0	0,0

RT min : 2,040, comprimento de onda: 220 nm.

1-(Piridin-2-il)ciclopropanamina

2-Ciano piridina (5 g, 48,0 mmols, 1 eq) foi absorvida em THF seco sob atmosfera de argônio. A esta mistura foi adicionado isopropóxido de titânio (17 ml, 57,6 mmols, 1,2 eq) em temperatura ambiente. A massa de reação foi agitada por 15 min. Brometo de etil magnésio (solução a 1M) em THF (107 ml, 809 mmols, 2,5 eq) foi adicionado através de seringa lentamente em temperatura ambiente, (durante a adição de EtMgBr a massa de reação ficou preta). Então a massa de reação foi agitada por uma hora e BF_3,Et_2O (16,7 ml, 120,0 mmols, 2,5 eq) foi adicionado lentamente a 0 °C. Após o término do processo de adição, a massa de reação foi deixada atingir temperatura ambiente e a agitação continuada por mais uma hora. Finalmente, 50 ml de água foram adicionados e a massa de reação foi filtrada em CELITE®. O leito foi lavado adicionalmente com água e acetato de etila. O filtrado foi basificado com solução de NaOH a 10% (pH = 9), então extraído com DCM e lavado com solução de salmoura, o produto requerido foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando DCM/metanol como o eluente. Rendimento: 1,3 g (23 %). ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,12-1,14 (m, 2H), 1,27-1,29 (m, 2H), 2,12 (s amplo, 2H), 7,03-7,07 (t, 1H), 7,33-7,35 (d, 1H), 7,60-7,62 (t, 1H), 8,48-8,49 (d, 1H).



5-(3-Flúor-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-

(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metil benzoico (0,2 g, 0,47 mmol, 1 eq), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (0,075 g, 5,5 mmols, 1,2 eq) (60% de pureza), HOBT (0,81 g, 0,015 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,16 g, 00,83 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente e sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,30 g, 2,3 mmols, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada adicionalmente com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado adicionados através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DCM e purificação adicional foi feita usando HPLC preparativa. Rendimento: 0,1 g (50 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,39-1,42 (m, 2H), 1,67-1,70(m, 2H), 2,21-2,22 (d, 3H, *J* = 2,24 Hz), 2,9-3,0 (d, 3H, *J* = 4,88 Hz), 5,98-5,99 (s, 1H), 7,06-7,09 (dd, 1H, *J* = 5,2, 7,2 Hz), 7,18-7,36 (m, 5H), 7,53-7,62 (m, 4H), 7,76 (d, 1H, *J* = 1,36 Hz), 7,94-7,97 (m, 2H), 8,4 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 538,2 (M+H). LCMS Método : Coluna : Atlantis dC18 (50X4,6mm-5µm). A: NH_4OAc a 10mM. B : acetonitrila. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de B
0,0-3,0	30-95
3,0-4,0	95
4,0-4,5	95-30
4,5-6,0	30

RT min : 3,665, comprimento de onda:220nm

Info do Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :10,441

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,441

Pureza : 96%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN : Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :9,592

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :9,592

Pureza : 95,9 %

3,5-di-hidróxi-4-metilbenzoato de metila

Ácido 3,5-di-hidróxi-4-metilbenzoico (5,0 g, 29,79 mmols, 1,0 eq) e PTSA (1,13 g, 5,94 mmols, 0,2 eq) foram dissolvidos em 50 ml de metanol e a mistura foi aquecida para refluxo por 6 h. Metanol foi evaporado. O sólido resultante foi lavado com solução de bicarbonato de sódio a 10%. A solução aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e evaporada sob vácuo. Rendimento : 5,25 g (96 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,98 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,93(s, 2H), 9,53(s, 2H). LCMS : (ES+) m/z = 183 (M+H) Método: Coluna : PHENOMENEX® Luna C18 (4,6x30) mm, 5 mícrons. FaseM A : MeOH a 10% –H_2O a 90% – NH_4OAc a 10mM. FaseM B : MeOH a 90% –H_2O a 10% – NH_4OAc a 10mM. Fluxo : 5 ml/min

Tempo (min.)	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
2,0	0,0	100,0
3,0	0,0	0,0

RT min : 0,956

Comprimento de onda : 220 nm

3-(benziloxi)-5-hidróxi-4-metilbenzoato de metila

3,5-di-hidróxi-4-metilbenzoato de metila (3,5 g, 19,22 mmols, 1,0 eq) foi dissolvido em 300 ml de DMF. A esta solução carbonato de potássio (2,52 g, 18,26 mmols, 0,95 eq) foi adicionado. A esta suspensão agitada, brometo de benzila (3,12 g, 18,26 mmols, 0,95 eq) (diluído com 50ml de DMF) foi adicionado em gotas durante um período de 3 h. A solução foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A DMF foi evaporada sob pressão reduzida. O resíduo foi lavado com água e o produto foi extraído três vezes com DMC. As camadas de DCM combinadas foram secas em sulfato de sódio e evaporadas sob vácuo. O produto requerido foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (240-400) usando acetato de etila a 10%/hexano como o eluente. Rendimento: 1,6 g (30 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,07 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,14 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,33-7,35 (d, 1H, *J* = 7,04 Hz), 7,39-7,42 (t, 2H, *J* = 7,40 Hz), 7,46-7,48 (d, 2H, *J* = 7,48 Hz), 9,78 (s, 1H).

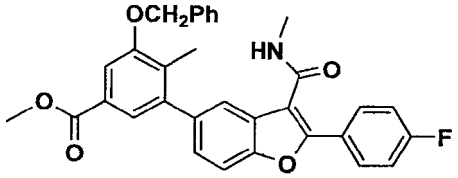
3-(benziloxi)-4-metil-5-(trifluormetilsulfoniloxi)benzoato de metila

3-(benziloxi)-5-hidróxi-4-metilbenzoato de metila (3,0 g, 11,02 mmols, 1,0 eq) foi dissolvido em DCM seguido por *N*-fenil bis (trifluormetilsulfonimida) (5,9 g, 16,53 mmols, 1,5 eq). A esta solução agitada, TEA (3,34 g, 33,06 mmols, 3,0 eq) foi adicionada em gotas. A solução resultante foi agitada da noite para o dia em temperatura ambiente. A esta massa de reação água foi adicionada e a camada de DCM foi separada. A camada aquosa foi extraída duas vezes com DCM. A camada de DCM combinada foi seca em sulfato de sódio e evaporada. O óleo resultante foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando acetato de etila a 5%/hexano como o eluente. Rendimento: 4,0 g (80 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO): δ 2,26 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 7,36-7,39 (d, 1H, *J* = 8,20 Hz), 7,43-7,45 (t, 2H, *J* = 7,60 Hz), 7,51 (s, 3H), 7,70 (s, 1H).

3-(benziloxi)-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

À solução de 3-(benziloxi)-4-metil-5(trifluormetilsulfoniloxi)benzoato de metila (1,2 g, 2,96 mmols, 1,0 eq) em

1,4-dioxana foi adicionado $PdCl_2$(dppf) em complexo de DCM (242 mg, 0,296 mmol, 0,1 eq) seguido por bis(pinacolato)diboro (1,5 g, 5,93 mmols, 2,0 eq). A esta solução agitada, TEA (1,5 g, 14,83 mmols, e 5,0 eq) foi adicionada. A mistura de reação foi lentamente aquecida para 110° C e mantida por dois dias em um tubo vedado. 1,4-Dioxana foi evaporada sob pressão reduzida. Ao resíduo foi adicionada água e a camada aquosa foi extraída três vezes com DCM. A camada de DCM combinada foi seca em sulfato de sódio e evaporada sob vácuo. O bruto foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando acetato de etila a 1%/hexano como o eluente. Rendimento: 0,8 g (70 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,39 (s, 12H), 2,53 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,17 (s, 2H), 7,33-7,35 (d, 1H, *J* = 7,36 Hz), 7,39-7,42 (t, 2H, *J* = 7,50 Hz), 7,48-7,50 (d, 2H, *J* = 7,40 Hz), 7,67-7,68 (d, 1H, *J* = 1,20 Hz), 8,00-8,01 (d, 1H, *J* = 1,40 Hz).



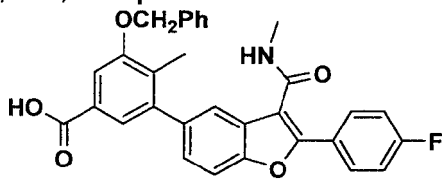
3-(benziloxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila

A uma mistura de trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (0,5 g, 1,2mmol, 1 eq), éster borônico (0,55 g, 1,4 mmol, 1,2 eq), em 1,4-dioxana/H_2O (5:1) foi adicionado carbonato de césio (1,37 g, 4,2 mmols, 3eq) e o gás nitrogênio foi passado novamente por 15 minutos. A mistura de reação acima foi aquecida em micro-ondas por uma hora a 90° C. Cerca de 100 ml de água são adicionados à mistura de reação e extraídos com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais duas vezes com água e seca em sulfato de sódio e concentrada para dar o produto. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna usando sílica-gel 60-120 e sistema de EtOAc a 40%/Hexano. Rendimento: 0,3 g (48 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,20 (s, 3H), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 3,8 (s, 3H), 5,3 (s, 2H), 7,39-7,46 (m, 6H), 7,52-7,56 (m, 4H), 7,62 (s, 1H), 7,76-7,78 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,49-8,50 (d, 1H, *J* = 4,52 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 524,0 (M+H). CHROMOLIT® SpeedROD

C18 (4,6X3,0mm-5,0µm). FaseM A: CH_3OH a 10%-H_2O a 90%-TFA a 0,1%. FaseM B : CH_3OH a 90%-H_2O a 10%-TFA a 0,1%. Fluxo : 5 ml/Min.

Tempo	% de B
0,0	0,0
2,0	100,0
3,0	0,0

RT min : 2,303, comprimento de onda : 220 nm

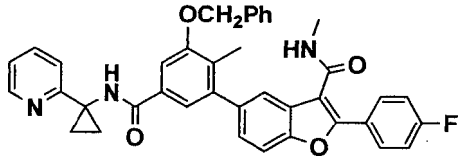


Ácido 3-(benziloxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil) benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

A uma mistura de 3-(benziloxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila (0,3 g, 0,57mmol, 1 eq) em uma mistura 1:1 de MeOH/THF em temperatura ambiente foram adicionados 5 eq. de NaOH, e a mistura resultante foi aquecida para 60° C por 5h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e então esfriada em banho de água gelada. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 1,5N e então concentrada. A mistura com precipitados brancos foi diluída com água e filtrada para dar o sólido. Ela é lavada mais com água e seca a vácuo. Rendimento: 0,2 g (70 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,19 (s, 3H), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,56 Hz), 5,27 (s, 2H), 7,34-7,46 (m, 6H), 7,50-7,55 (m, 4H), 7,60 (s, 1H), 7,75-7,77 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 7,99-8,03 (m, 2H), 8,49-8,50 (d, 1H), 13,0 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 510 (M+H). Ascentis Express C18 (5,0X2,1-2,7µm). FaseM A : MeCN a 2% – H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B: MeCN a 98%- H_2O a 2%-NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 5 ml/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0
3,6	100,0	0,0

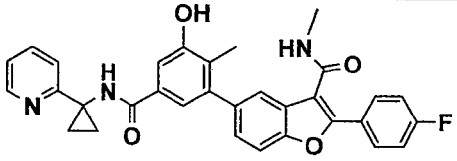
RT min : 1,963, comprimento de onda : 220 nm



5-(3-(Benziloxi)-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

À mistura de ácido 3-(benziloxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,2 g, 0,40 mmol, 1 eq), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (0,064 g, 0,47 mmol, 1,2 eq) (60 % de pureza), HOBT (0,68 g, 0,012 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,064 g, 0,72 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,26 g, 2,0 mmols, 5,0 eq.). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DCM e HPLC preparativa. Rendimento: 0,17 g (70 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,26-1,27 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,81-2,82 (s, 3H), 5,26 (s, 2H) 7,13-7,15 (q, 1H, *J* = 4,4 Hz), 7,30-7,43 (m, 6H), 7,58 (d, 4H), 7,65-7,69 (t, 2H, *J* = 3,9 Hz), 7,74-7,79 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,43-8,48 (dd, 2H, *J* = 4,89 Hz), 9,186 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 626 (M+H) Ascentis Express C18 (5,0X2,1-2,7µm). FaseM A : MeCN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% - H_2O a 2% - NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 5 ml/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0
3,6	100,0	0,0



2-(4-Fluorfenil)-5-(3-hidróxi-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-etilbenzofuran-3-carboxamida

A uma solução de ácido 3-(benziloxi)-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,17 g, 0,27 mmol, 1 eq) em DCM foi adicionado BCl_3 em DCM (0,32 g, 2,7 mmols, 10 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. LCMS mostrou o produto desejado. A mistura foi extinta com $NaHCO_3$ a 10% e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DCM e foi purificado mais com HPLC preparativa. Rendimento: 0,048 g (33 %). ^1H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,22-1,24 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 2,09 (s, 3H,), 2,82-2,83 (s, 3H, *J* = 4,4 Hz), 7,12-7,15 (q, 1H), 7,30-7,32 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 7,65-7,69 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7,74-7,76 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,43-8,48 (dd, 2H, *J* = 16, 4,8 Hz), 9,18 (s, 1H), 9,77 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 536,2 (M+H). Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : MeCN a 2% - H_2O a 98%- NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% –H_2O a 2%- NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0
3,6	100,0	0,0

RT min : 1,862, comprimento de onda:220nm

Info do Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN : Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :9,255

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :9,255

Pureza : 95,2%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :9,046

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :9,046

Pureza : 95,8%

2-Flúor-3-iodo-4-metilbenzonitrila

Uma solução de 2,2,6,6-tetrametil-4-piperidina (TMP) (550 mg, 3,93 mmols, 2,1 eq) em THF (5 ml) foi resfriada para -78° C sob atmosfera de nitrogênio. N-Butil lítio (1,6M em hexano, 1,52 ml, 3,96 mmols, 2,1 eq.) foi adicionado lentamente mantendo a temperatura abaixo de -70° C. Após a adição, a mistura de reação foi aquecida até -50° C e agitada por uma hora. A solução transparente ficou túrbida indicando a formação de sal. A mistura de reação foi resfriada para -80° C e uma solução de 2-flúor-4-metilbenzonitrila (250 mg, 1,85 mmol, 1,0 eq) em THF (1 ml) foi lentamente adicionada mantendo a temperatura abaixo de -70° C. A mistura foi então aquecida para -50° C e agitada por 30 minutos. A mistura foi novamente esfriada para -78° C e uma solução saturada de iodo (516 mg, 2,03 mmols, 1,1

eq.) em THF (1 ml) foi adicionada lentamente mantendo a temperatura abaixo de -70° C. Após adição, a mistura foi aquecida para temperatura ambiente. A mistura de reação foi vertida em uma solução saturada de $Na_2S_2O_3$ (10 ml) e agitada por 30 minutos. A camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas, lavadas com salmoura e secas em sulfato de sódio. Os voláteis foram evaporados sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado sob cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando acetato de etila a 0,5%/hexano como eluente. Rendimento: 187 mg (38 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,55 (s, 3H), 7,13-7,15 (d, 1H, *J* = 7,92 Hz), 7,48-7,50 (t, 1H, *J* = 4,80 Hz).

Ácido 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoico

Uma mistura de 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzonitrila (450 mg, 1,71 mmol, 1,0 eq) em 2 ml de dioxana e ácido sulfúrico a 60% (2 ml) foi aquecida a 115° C em um banho de óleo por 12 h. Após a mistura ser resfriada até a temperatura ambiente, ela foi despejada em 10 g de gelo. O sólido castanho foi filtrado, lavado com água seguido por acetato de etila. O sólido coletado foi seco para dar ácido 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoico como um sólido cristalino castanho. O filtrado foi transferido para um funil de separação. A camada de acetato de etila foi separada, lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio e concentrada para dar mais ácido 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoico. Rendimento: 450 mg (93 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,48 (s, 3H), 7,27-7,29 (d, 1H, *J* = 8,00 Hz), 7,74-7,78 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz), 13,2 (b, 1H).

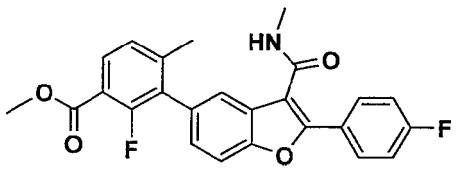
2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoato de metila

À solução de ácido 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoico (450 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq) em metanol (5 ml), quantidade catalítica de HCl concentrado (0,1 ml) foi adicionada. A solução resultante foi aquecida para refluxo a 80° C da noite para o dia. Metanol foi evaporado. A este resíduo foi adicionada água e a camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. Os extratos de acetato de etila combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e evaporados para dar 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoatode metila. Rendimento: 450 mg (95 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO): δ 2,49 (s, 3H), 3,85

(s, 3H), 7,30-7,32 (d, 1H, *J* = 7,84 Hz), 7,76-7,80 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 295 (M+H).

2-flúor-4-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

À solução de 2-flúor-3-iodo-4-metilbenzoato de metila (1,1 g, 3,74 mmols, 1,0 eq) em DMSO foi adicionado [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]-dicloropaládio (305 mg, 0,37 mmol, 0,1 eq) seguido por bis(pinacolato)diboro (1,9 g, 7,48 mmols, 2,0 eq). A esta solução, acetato de potássio (1,83 g, 18,7 mmols, 5,0 eq) foi adicionado e o gás nitrogênio passado por 10 minutos. A solução resultante foi irradiada com micro-ondas a 80° C por 40 minutos. A mistura de reação foi extinta com solução de bromo. A camada aquosa foi extraída três vezes com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e a camada de acetato de etila transparente foi evaporada sob vácuo. O bruto foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando acetato de etila a 1%/hexano como eluente. Rendimento: 400 mg (36 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,38 (s, 12H), 2,46 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,98-7,00 (d, 1H, *J* = 7,84 Hz), 7,81-7,85 (t, 1H, *J* = 7,82 Hz). LCMS : (ES+) m/z = 295 (M+H).



2-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila

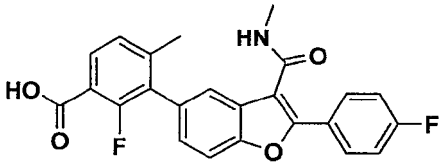
A uma mistura de trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (0,4 g, 0,96 mmol, 1 eq), éster borônico (0,366 g, 1,24 mmol, 1,3 eq), em 1,4-dioxana/H_2O (5:1) foi adicionado carbonato de césio (0,938 g, 2,87 mmols, 3 eq) e o gás nitrogênio foi passado por 10 minutos. Então tetracistrifenilfosfina paládio (0,111 g, 0,095 mmol, 0,1 eq) foi adicionado à mistura de reação e gás nitrogênio foi novamente passado pela mistura por 15 min. A mistura de reação acima foi aquecida em micro-ondas por uma hora a 90° C. Cerca de 100 ml de água são adiciona-

dos à mistura de reação e extraídos com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais duas vezes com água e seca em sulfato de sódio, concentrada para dar o produto. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna usando sílica-gel 60-120 e EtOAc a 25%/Hexano como eluente. Rendimento: 0,320 g (76 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,19 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,64 Hz), 3,85 (s, 3H), 7,31-7,34 (d, 2H, *J* = 8,28 Hz), 7,39-7,44 (t, 2H, *J* = 8,90 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,45-8,46 (d, 1H, *J* = 4,32 Hz LCMS : (ES+) m/z = 436 (M+H). Método: Coluna : CHROMOLIT® SpeedRod C18 (4,6x30)mm, 5 mícrons. FaseM A : MeOH a 10% –H_2O a 90% – TFA a 0,1%. FaseM B : MeOH a 90% – H_2O a 10% – TFA a 0,1%. Fluxo : 5 ml/min.

Tempo (min.)	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
2,0	0,0	100,0
3,0	0,0	0,0

RT min : 2,034

Comprimento de onda : 220 nm



Ácido 2-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico

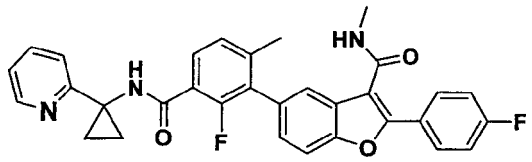
A uma mistura de 3-flúor-5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoato de metila (0,320 g, 1 eq) em uma mistura 1:1 de MeOH/THF, solução a 1M de NaOH (0,088 g, 2,20 mmols, 3,0 eq) foi adicionada e aquecida para 90° C por 3h. A mistura foi resfriada até a temperatura ambiente e a seguir em um banho de água gelada. Ela foi acidificada com HCl a 1,5N e os voláteis foram evaporados. A mistura com precipitado branco foi diluída com água e filtrada para dar o produto. Ela foi lavada mais com água e seca a vácuo. Rendimento: 0,220 g (71 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,17 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,60 Hz), 7,28-7,33 (m, 2H, *J* = 4,33 Hz), 7,39-7,44 (m, 2H, *J* = 8,88 Hz),

7,53 (d, 1H, *J* = 1,24 Hz), 7,78-7,83 (m, 2H, *J* = 5,93 Hz), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,45-8,47 (d, 1H, *J* = 4,60 Hz), 13,13 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 422,0 (M+H). Método: Coluna : CHROMOLIT® SpeedRod C18 (4,6x30)mm, 5 mícrons. FaseM A : MeOH a 10% –H_2O a 90% – TFA a 0,1%. FaseM B : MeOH a 90% –H_2O a 10% – TFA a 0,1%. Fluxo : 5 ml/min.

Tempo (min.)	%A	B%
0,0	100,0	0,0
2,0	0,0	100,0
3,0	0,0	0,0

RT min : 1,961

Comprimento de onda : 220 nm



5-(2-Flúor-6-metil-3-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

À solução de ácido 2-flúor-3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,1 g, 0,273 mmol, 1,0 eq) em DMF (5,0 ml), 1-(piridin-2-il)ciclopropanamina (0,038 g, 0,285 mmol, 1,2 eq), TBTU (0,130 g, 0,403 mmol, 1,7 eq) e DIPEA (0,154 g, 1,187 mmol, 5,0 eq) foram adicionados. A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 12 h sob atmosfera de nitrogênio. DMF foi concentrada e a este resíduo água foi adicionada e extraída com acetato de etila. A camada orgânica combinada foi seca em sulfato de sódio e acetato de etila foi evaporado. O bruto foi purificado através de TLC preparativa eluída com hexano/EtOAc (5:5). O produto foi purificado mais através de recristalização com DCM e hexano. Rendimento: 0,045 g (39 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,23-1,25 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,0 Hz), 7,13-7,15 (t, 1H, *J* = 3,78 Hz), 7,27-7,29 (d, 1H, *J* = 8,00 Hz), 7,33-7,35 (d, 1H, *J* = 4,26 Hz), 7,39-7,44 (m, 3H, *J* = 5,26 Hz), 7,56-7,60 (t, 2H, *J* = 7,56 Hz), 7,68-7,72 (m, 1H), 7,80-7,82 (d, 1H, *J* = 8,44 Hz), 7,96-8,00 (m, 2H), 8,43-8,49 (m, 2H), 9,12 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 538,0 (M+H). Método: Coluna : CHROMO-

LIT® SpeedRod C18 (4,6x30) mm, 5 mícrons. FaseM A : MeOH a 10% –H_2O a 90% – TFA a 0,1%. FaseM B : MeOH a 90% –H_2O a 10% – TFA a 0,1%. Fluxo : 5 ml/min.

Tempo (min.)	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
2,0	0,0	100,0
3,0	0,0	0,0

RT min : 1,813

Comprimento de onda : 220 nm

Método de HPLC:

Coluna : Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min:10,566 (Pureza : 98,287%)

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,041 (Pureza : 97,3%)

Coluna : XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min : 10,041 (Pureza : 98,3%)

Comprimento de onda : 220 nm, RT min : 10,041 (Pureza : 97,3%)

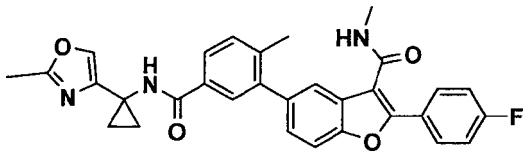
2-Metiloxazol-4-carbonitrila

Cloridrato de etilacetimidato (25 g, 340 mmols, 1 eq) e aminoacetonitrila (38,5 g, 410 mmols, 1,2 eq) foram suspensos em diclorometano (300 ml) em temperatura ambiente. Trietilamina (148,4 ml, 380 mmols, 1,1 eq) foi adicionada em gotas durante 1 hora. Após o término da adição, a mistura de reação foi resfriada para 0° C, água (125 ml) foi adicionada, a camada orgânica foi separada e a camada aquosa foi extraída com 50 ml de diclorometano. A mistura de diclorometano combinada foi concentrada para 50 ml. Dietil éter (500 ml) foi adicionado a esta solução, que foi então resfriada para 0° C. Etilformiato (13,93 g, 190 mmols, 0,55 eq) foi adicionado à solução acima seguido pela adição de *terc*-butóxido de potássio (20,6 g, 172 mmols, 0,51 eq). A reação foi deixada agitar em temperatura ambiente por 90 minutos e a 50° C por 90 minutos. Clorotrimetilsilano (56,5g, 520 mmols, 1,5 eq) foi adicionado em condição de refluxo e a reação foi agitada a 50° C por 5 h. Em seguida água foi adicionada e o produto foi extraído com diclorometano e a camada orgânica foi lavada com água e purificada através de cromatografia de coluna dando produto como óleo incolor. Rendimento: 6 g (16 %) rendimento geral. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,5 (s, 3H), 8,07 (s, 1H).

1-(2-Metiloxazol-4-il)ciclopropanamina

2-Metiloxazol-4-carbonitrila (5 g, 46,1 mmols, 1 eq) foi dissolvida em THF seco em temperatura ambiente e à qual isopropóxido de titânio(IV) (16 ml, 655 mmols, 1,2 eq) foi adicionado em gotas durante um período de 15 minutos. A mistura resultante foi agitada por 10 minutos e brometo de etil magnésio (85 ml, 17 volumes) foi adicionado lentamente em gotas em temperatura ambiente e a reação foi agitada por 1 hora. Em seguida, eterato de BF_3 (16,7 ml, 115 mmols, 2,5 eq) foi lentamente adicionado em temperatura ambiente e a solução acima foi agitada em temperatura ambiente por 3 h.

Finalmente água foi adicionada e o pH foi trazido para 10 usando solução de hidróxido de sódio a 10%. A mistura de reação foi extraída com diclorometano, concentrada e purificada através de cromatografia combi*flash*. Rendimento: 1,5 g (20 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 0,93 (m, 2H), 1,00 (m, 2H), 1,98 (s amplo, 2H), 2,39 (s, 3H), 7,33 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 138,9 (M+H).



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il) ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,15 g, 0,37 mmol, 1 eq), 1-(2-metiloxazol-4-il)ciclopropanamina (0,066 g, 0,47, 1,2 eq), HOBT (0,092 g, 0,68 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,14 g, 0,73 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,26 g, 2,2 mmols, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DCM como um eluente seguido por HPLC preparativa. Rendimento: 0,02 g (20 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,10-1,13 (m, 2H), 1,21-1,24 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,6 Hz), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,75-7,71 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,80-7,81 (s e m, 2H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,47-8,48 (d, 1H, *J* = 4,76 Hz), 9,1 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 524,2 (M+H). Método de LCMS : CHROMOLIT® SpeedROD C18 (4,6X3,0mm-5,0µm). FaseM A : MeCN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% –H_2O a 2% - NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	B%
0,0	0,0

Tempo	B%
2,0	100,0
3,0	100,0

RT min : 2,018, comprimento de onda : 220 nm

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150) mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :10,757

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,757

Pureza: 96,7%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN : Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :9,993

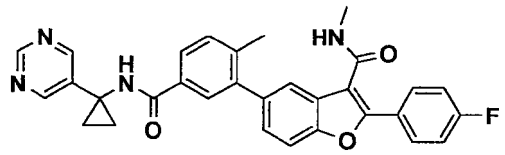
Comprimento de onda : 220 nm, RT min :9,993

Pureza: 96,7%

1-(Pirimidin-5-il)ciclopropanamina

5-Ciano pirimidina (5 g, 47,6 mmols, 1 eq) foi absorvida em THF seco sob atmosfera de argônio, então isopropóxido de titânio (17 ml, 57,1

mmols, 1,2 eq) foi adicionado lentamente em temperatura ambiente e a massa resultante foi agitada por 15 min. À solução agitada acima, brometo de etil magnésio foi adicionado (solução a 1M em THF, 107 ml, 809,3 mmols, 2,5 eq) lentamente através de seringa em temperatura ambiente. (Durante a adição de EtMgBr, a massa de reação ficou preta). Então a massa de reação foi agitada por uma hora, BF_3,EtO (16,7 ml, 119,0 mmols, 2,5 eq) foi adicionado lentamente através de seringa a 0° C. Então a reação foi deixada atingir temperatura ambiente e a agitação foi continuada por mais uma hora. Finalmente a reação foi extinta através da adição de 50 ml de água e a massa de reação foi passada por CELITE® e o leito foi lavado com água e acetato de etila. O filtrado foi basificado com solução de NaOH a 10% (pH = 9) e então extraído com DCM e lavado com solução de salmoura. O produto requerido foi purificado através de cromatografia de coluna de sílica-gel (60-120) usando DCM/metanol como o eluente. Rendimento: 0,1 g (5 %) ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): 1,04-1,08 (q, 2H, *J* = 3,96 Hz), 1,18-1,25 (q, 2H, *J* = 3,96 Hz), 8,26 (d, 2H), 9,05 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 136 (M+H).



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,1 g, 0,25 mmol, 1 eq), 1-(pirimidin-5-il)ciclopropanamina (0,041 g, 0,3 mmol, 1,2 eq) (60% de pureza), HOBT (0,057 g, 0,42 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0086 g, 0,44 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,162 g, 1,2 mmol, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente da noite para o dia. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) u-

sando metanol a 0,5%/DCM e finalmente ele foi purificado através de HPLC preparativa. Rendimento: 0,02 g (20 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,34-1,35 (m, 2H), 1,41-1,42 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,56 Hz), 738-7,45 (m, 4H), 7,58 (d, 1H, *J* = 0,96 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,46-8,47 (d, 1H, *J* = 4,6 Hz), 8,64 (s, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,31 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 521,2(M+H). LCMS Método : Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : ACN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : ACN a 98%– H_2O a 2% - NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0
3,6	100,0	0,0

RT min : 1,825, comprimento de onda: 220 nm

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :10,061

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,061

Pureza : 92,3 %

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

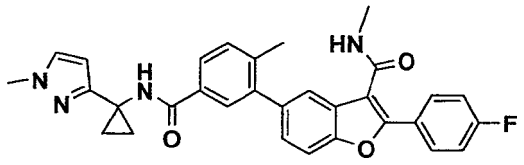
Comprimento de onda : 254 nm, RT min :9,542

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :9,542

Pureza : 92,5 %

1-(1-Metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanamina

Brometo de etil magnésio (2,5 mols, 1 M em éter) foi adicionado a -78° C a uma solução de uma 1-metil-1H-pirazol-3-carbonitrila (0,5 g, 1 mmol) e Ti(O*i*-Pr)$_4$ (1,1 mmol) em Et_2O (5 mL). A solução amarela foi agitada por 10 min. Após a solução ser aquecida para temperatura ambiente (1 h), $BF_3.OEt_2$ (2 mmols) foi adicionado. Após a mistura ser agitada por 1 h, HCl a 1N e éter foram adicionados. NaOH (10%) foi adicionado às duas fases transparentes resultantes e a mistura foi extraída com éter. As camadas de éter combinadas foram secas (Na_2SO_4), filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel (Et_2O). ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,94-1,05 (m, 4H), 2,32 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 5,92 (d, 1H), 7,23-7,24 (d, 1H). LCMS : (ES+) m/z observada 137,7.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,15 g, 0,37 mmol, 1 eq), 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanamina (0,061 g, 0,44 mmol, 1,2 eq), HOBT (0,057 g, 0,42 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,086 g, 0,44 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,16 g, 1,2mmol, 5,0 eq). A mistura transparente foi agita-

da em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado adicionalmente através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DMC e finalmente HPLC preparativa. Rendimento: 0,06 g (40 %) ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,12-1,16 (m, 2H), 1,20-1,23 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,82-2,83 (d, 3H, *J* = 4,64 Hz), 3,37 (s, 3H), 5,9-6,0 (d, 1H, *J* = 2,12 Hz), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,58 (d, 1H, *J* = 1,68 Hz), 7,75-7,77 (d, 1H, *J* = 9,7 Hz), 7,81-7,83 (t, 2H, *J* = 2,87 Hz), 7,98-8,46 (m, 2H), 8,47-8,48 (d, 1H, *J* = 4,52 Hz), 9,14 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 523,2 (M+H). LCMS Método : Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : MeCN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% – H_2O a 2% - NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0,0
1,0	70,0	30,0
2,5	0,0	100,0
4,0	0,0	100,0

RT min : 1,882, comprimento de onda : 220 nm

Info do Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
25	100
30	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :16,999

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :16,999

Pureza: 96%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :15,556

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :15,556

Pureza: 97 %

2-metóxi-4-metilbenzoato de metila

Ácido metil 2-metóxi-4-metilbenzoico (1,5 g, 9,0 mmols, 1 eq) foi dissolvido em DMF, iodeto de metila (0,86 ml, 13,5 mmol, 1,5 eq) foi adicionado a ele seguido pela adição de carbonato de potássio (3,11 g, 22,5 mmols, 2,5 eq). A mistura acima foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. Finalmente, a mistura de reação foi passada por CELITE®. O filtrado foi evaporado, água foi adicionada e o produto foi extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com água e concentrada. Rendimento: 1,6 g (98 %). ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,31 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,79 (d, 1H), 7,14 (d, 1H).

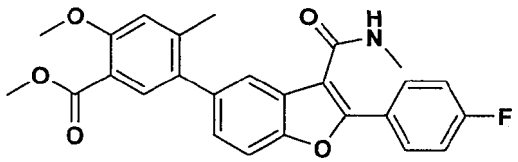
5-iodo-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila

2-metóxi-4-metilbenzoato de metila (1,5 g, 8,32 mmols, 1 eq) foi dissolvido em metanol. A esta solução foi adicionado em gotas monocloreto de iodo (6,75 g, 41,6 mmols, 5 eq) em metanol em temperatura ambiente. A mistura de reação foi aquecida a 50° C por 15 h. Finalmente, metanol foi concentrado, diluído com água e extraído com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com HCl a 0,1N (50 ml), água (100 ml) e solução de salmoura (100 ml). O produto foi purificado através de cromatografia de coluna usando sílica-gel 60-120 e usando acetato de etila a 5%/hexano como eluente. Rendimento: 1,7 g (80 %).^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,44 (s, 3H), 3,86

(s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,86 (s, 1H), 8,20 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 307,0 (M+H).

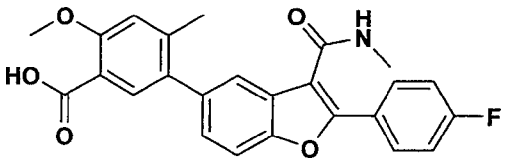
2-metóxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metila

5-iodo-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila (1,5 g, 4,9 mmols, 1 eq), Bispinacolatodiboro (1,49 g, 5,8 mmols, 1,2 eq), acetato de potássio (1,44 g, 14,7 mmols, 3 eq) e $Pd(dppf)Cl_2$ (0,4 g, 0,49 mmol, 0,1 eq) foram dissolvidos em DMF. Gás nitrogênio foi passado pela mistura por 10 minutos e a mistura foi agitada a 90° C por 14 horas. Em seguida a solução foi passada por CELITE®. O filtrado foi evaporado e diluído com água e extraído com acetato de etila e purificado através de cromatografia de coluna usando sílica-gel 60-120 e usando acetato de etila a 20%/hexano como eluente. Rendimento: 1,2 g (80 %).^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,33 (s, 12H), 2,56 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 8,21 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 307,2 (M+H).



5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila

Metil-2-metóxi-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato (1,2 g, 3,92 mmols, 1 eq), trifluormetanossulfonato de 2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-ila (1,6 g, 3,92 mmols, 1 eq), Carbonato de césio (3,8 g, 11,7 mmols, 3 eq) e Tetracis trifenilfosfinopaládio (0,13 g, 0,11 mmol, 0,03 eq) foram dissolvidos em 1,4-dioxana/água e a solução acima foi agitada a 90° C por 10 h. Então a mistura de reação foi diluída com água e o produto foi extraído com acetato de etila e purificado através de cromatografia combi*flash* usando acetato de etila a 40%/hexano como eluente. Rendimento: 0,95 g (55 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,3 (s, 3H), 2,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,15 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, *J* = 8,48 Hz), 8,00-8,01 (m, 2H), 8,48 (d, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 448 (M+H).



Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico

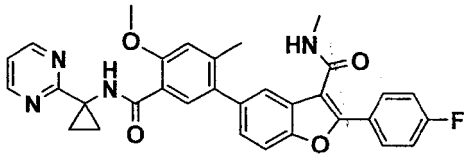
5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoato de metila (0,9 g, 2 mmols, 1 eq) e hidróxido de sódio (0,4 g, 10 mmols, 5 eq) foram dissolvidos em metanol/água (20/5 ml) e a reação foi agitada a 50 °C por 10 h. Então a mistura de reação foi concentrada e diluída com água e o pH da solução foi trazido para 3 usando HCl concentrado. O sólido obtido foi filtrado e seco da noite para o dia. Rendimento: 0,72 g (82 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 2,29 (s, 3H), 2,87 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,40-7,60 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, *J* = 8,74 Hz), 7,98-8,01 (m, 2H), 8,46 (q, 1H, *J* = 4,40 Hz), 12,5 (br s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 434 (M+H) Método : FaseM A : água; FaseM B : acetonaa 0,1% em água; Fluxo : 2mL/Min.

Tempo	B%
0-20	100

RT min : 1,741

Comprimento de onda : 220 nm

LCMS adicional foi realizada usando instrumento Shimadzu-VP com detecção por UV a 220 nm e Waters MICROMASS®. Método de HPLC: Solvente A = MeOH a 10%/ H_2O a 90%/ TFA a 0,1%, Solvente B = MeOH a 90% / H_2O a 10% / TFA a 0,1%, Início B% = 0, Final B% = 100, Tempo de Gradiente = 2 min, Tempo de Parada = 3 min, Taxa de Fluxo = 5 ml/min, Coluna: PHENOMENEX® Luna, 3,0 x 50 mm, S10; (ES+) m/z $(M+H)^+$ = 434,10, HPLC R_t = 1,653 min.



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil) fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (0,2 g, 0,46 mmol, 1 eq), 1-(pirimidin-2-il)ciclopropanamina (0,074 g, 0,55 mmol, 1,2 eq), HOBT (0,105 g, 0,77 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,0,158 g, 0,82 mmol, 1,8 eq), em DCM em temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,297 g, 2,2 mmols, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica foi lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina natural) usando Metanol a 0,5%/DCM e HPLC preparativa. Rendimento: 0,055 g (45%).^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,43-1,44 (m, 2H), 1,59-1,62 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,56 Hz), 4,01 (s, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,26-7,29 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz), 7,33-7,36 (dd, 1H, *J* = 8,4, 4 Hz), 7,38-7,43 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,50-7,51 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz), 7,72-7,76 (m, 2H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,48-8,49 (d, 1H, *J* = 4,4 Hz), 8,7 (d, 2H, *J* = 4,8 Hz), 8,87 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 551,2 (M+H). Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A: MeCN a 2% - 98% a H_2O - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% – H_2O a 2% - NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min

Tempo	%A	B%
0,0	100,0	0,0
1,0	70,0	30,0
2,5	0,0	100,0
4,0	0,0	100,0

RT min : 1,946, comprimento de onda:220nm

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
25	100
30	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :18,209

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :18,209

Pureza: 99,4%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

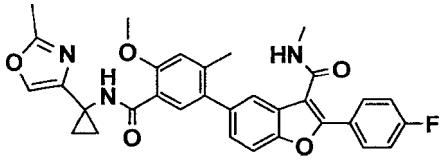
Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
25	100
30	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :16,549

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :16,549

Pureza: 99,5 %



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(2-metiloxazol-4-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (0,15 g, 0,34 mmol, 1 eq), 1-(2-metiloxazol-4-il)ciclopropanamina (0,047 g, 0,34 mmol, 1 eq), EDCI.HCl (0,076 g, 0,4 mmol, 1,2 eq), HOBT (0,054 g, 0,4 mmol, 2 eq) e TEA (0,14 ml, 1,02 mmol, 3 eq) foram dissolvidos em diclorometano e a reação foi agitada em temperatura ambiente por 14 h. A reação foi diluída com água e o produto foi extraído com diclorometano e purificado através de HPLC preparativa dando o

produto desejado. Rendimento: 47 mg (25 %) ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,12-1,15 (m, 2H), 1,21-1,24 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,60 Hz), 3,95 (s, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,34-7,40 (t, 2H, *J* = 3,21 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,97-8,01 (m, 2H), 8,46-8,48 (m, 1H), 8,67 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 554,2 (M+H). Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A: ACN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B: ACN a 98% –H_2O a 2%- NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,0	70,0	30,0
2,5	0,0	100,0
4,0	0,0	100,0

RT min : 1,964, comprimento de onda : 220 nm

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :11,403

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :11,402

Pureza: 98,8 %

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

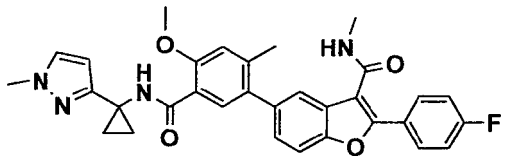
Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :10,588

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,588

Pureza : 98,96 %



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (0,15 g, 0,35 mmol, 1 eq), 1-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ciclopropanamina (0,058 g, 0,42 mmol, 1,2 eq), HOBT (0,08 g, 0,069 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,073 g, 0,014mmol, 1,8 eq, em DCM em temperatura ambiente sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,297 g, 2,2 mmols, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais com água, seca em sulfato de sódio e concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DMC e a purificação final foi feita através de HPLC preparativa. Rendimento: 0,06 g (45 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,18-1,20 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, *J* = 4,64 Hz), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,06-6,07 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,12 (s, 1H), 7,32-7,34 (dd, 1H, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 7,38,-7,42 (t, 2H, *J* = 8,8 Hz), 7,48,-7,49 (d, 2H, *J* = 2,34 Hz), 7,59 (s, 1H), 7,71-7,73 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 7,97-7,97-8,01 (m, 2H), 8,47-8,48 (d, 1H, *J* = 4,8 Hz), 8,69 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 553,2 (M+H). Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : MeCN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : MeCN a 98% - H_2O a 2%-NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0

RT min : 1,937, comprimento de onda : 220 nm

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :11,289

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :11,289

Pureza: 99,3 %

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :10,548

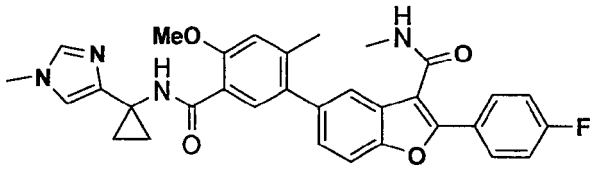
Comprimento de onda : 220 nm, RT min :10,548

Pureza: 99,5 %

1-(1-Metil-1H-imidazol-4-il) ciclopropanamina

1-Metil-1H-imidazol-4-carbonitrila (0,5 g, 4,6 mmols, 1 eq) foi

dissolvida em THF e à qual isopropóxido de titânio (1,6 g, 4,6 mmols, 2,5 eq.) foi adicionado em gotas durante 15 minutos. A mistura foi agitada por 15 minutos em temperatura ambiente e então brometo de etil magnésio (1, 6 g, 11,5 mmols, 2,5 eq) foi adicionado em temperatura ambiente durante 15 minutos. A mistura de reação foi agitada por 1 h. Eterato de BF_3 (0,8 g, 5,6 mmols, 2,2 eq) foi adicionado e a mistura agitada em temperatura ambiente por 1 h. Solução de NaOH a 1N foi adicionada à mistura para trazer o pH para 9-10. A massa de reação foi filtrada em CELITE® e o filtrado lavado com DCM. A mistura orgânica foi concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel usando clorofórmio a 10%/metanol. Rendimento: 0,6 g ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,97 (t, *J* = 3,4 Hz, 2H), 1,00 (t, *J* =3,4 Hz, 2H), 3,63 (s, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,31 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 138,2 (M+H).



2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(1-metil-1H-imidazol-4-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (0,2 g, 1 eq), 1-(1-metil-1H-imidazol-4-il) ciclopropanamina (0,07 g, 1,1 eq), EDCI.HCl (0,13 g, 1,5 eq), HOBT (0,094 g, 1,5 eq) e TEA (0,19 ml, 3 eq) foram dissolvidos em diclorometano e a solução acima foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Mais tarde água foi adicionada e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e o produto bruto foi purificado através de HPLC preparativa. Rendimento: 24,69 mg (10 %) ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,39 (s, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,99-3,01 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,90 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,16-7,25 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,98-7,99 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,95 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 553,2 (M+H). Método: Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : ACN a 2% - H_2O a 98% - NH_4COOH a 10mM. FaseM B : ACN a 98% – H_2O a 2%- NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min.

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0

RT min : 1,854

Comprimento de onda : 220 nm

Coluna de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : MeCN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
25	100
30	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :11,685

Comprimento de onda : 220 nm, RT min : 11,685

Pureza : 99,1%

Coluna de HPLC:

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão: MeCN (95:5)

Fase Móvel B : TFA a 0,05% em MeCN : Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
25	100
30	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :13,396

Comprimento de onda : 220 nm, RT min : 13,396

Pureza : 96,5%

Método de HPLC preparativa:

Coluna : Simmetry C18 (19X250X10µ)

Fase Móvel: TFA a 0,1% (A), MeCN (B)

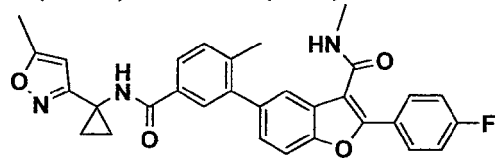
Gradiente:

Tempo	Fluxo	A	B
0	15ml/min	95	5
10	15ml/min	55	45

RT: 10,5 min

1-(5-Metilisoxazol-3-il)ciclopropanamina

5-Metilisoxazol-3-carbonitrila (1,0 g, 1 mmol) foi dissolvida em THF. Ti (O*i*-Pr) 4 (1,2 mmol) foi adicionado em gotas durante um período de 5-10 minutos e a mistura de reação foi agitada em r.t. por 15 min. Ela foi então resfriada para 0° C e EtMgBr (2,5 mmols) foi adicionado em gotas durante um período de 10-15 min. Ela foi agitada a 0° C por 15 min e então agitada em r.t. por uma hora. A mistura foi novamente resfriada para 0° C e BF_3OEt_2 (2 mmols) foi adicionado em gotas durante um período de 5-10 min a 0° C. Após a mistura ser agitada por 10 min a 0° C e 1 h em r.t., NaOH a 1N foi adicionado a 0° C. DCM foi adicionado à mistura de reação que foi então agitada por 5-10 min. Esta solução alcalina foi filtrada em CELITE® e lavada com DMC. A camada orgânica foi concentrada e resíduo purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel usando clorofórmio a 10%/metanol. Rendimento: 0,6g ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 0,96-1,05 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 5,59 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z oobservado 138,7.



2-(4-Fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(5-metilisoxazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida

A uma mistura de ácido 3-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-4-metilbenzoico (0,15 g, 0,37 mmol, 1 eq), amina (0,06 g, 0,43 mmol, 1,2 eq), HOBT (0,084 g, 0,62 mmol, 1,7 eq), EDC.HCl (0,127 g, 0,087 mmol, 1,8 eq) em DCM em temperatura ambiente

sob nitrogênio foi adicionada di-isopropiletilamina (0,239 g, 1,8 mmol, 5,0 eq). A mistura transparente foi agitada em temperatura ambiente por 12 h. LCMS mostrou o produto desejado. A mistura foi concentrada, diluída com água e extraída com EtOAc. A camada orgânica é lavada mais com água, seca em sulfato de sódio, filtrada e então concentrada. O produto obtido foi purificado mais através de cromatografia de coluna (alumina neutra) usando Metanol a 0,5%/DCM e HPLC preparativa. Rendimento: 0,03 g (20 %). ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6): δ 1,24-1,29 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,81-2,82 (d, 3H, J = 4,6 Hz), 6,05 (s, 1H), 7,38-7,44 (m, 4H), 7,57 (d, 1H, J = 1, 6 Hz), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,97-8,0 (m, 2H), 8,46-8,47 (m, 1H), 9,24 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 524,2 (M+H). LCMS Método : Coluna : Ascentis Express C18 (5X2,1mm-2,7µm). FaseM A : ACN a 2%- H_2O a 98%- NH_4COOH a 10mM. FaseM B : ACN a 98% –H_2O a 2%- NH_4COOH a 10mM. Fluxo : 1mL/Min

Tempo	% de A	% de B
0,0	100,0	0
1,5	0,0	100,0
3,2	0,0	100,0

RT min : 1,966, comprimento de onda : 220nm

Método de HPLC:

Coluna : Atlantis T3 (4,6X150mm-5,0µm)

A : Tampão : Acetato de amônio a 20mM em Água

B : MeCN

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
20	0
35	5
35	30
100	35
100	40

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :15,155

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :15,155

Método de HPLC:

Sunfire C18 (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : MeCN (95:5)

Fase Móvel B : ACN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :18,678

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :18,678

Pureza: 99,4%

XBridge fenila (4,6X150)mm, 3,5 mícrons

Tampão : TFA a 0,05% em água pH 2,5

Fase Móvel A : Tampão : ACN (95:5)

Fase Móvel B : ACN :Tampão (95:5)

Fluxo : 1ml/min

Tempo	% de B
0	10
12	100
15	100

Comprimento de onda : 254 nm, RT min :17,135

Comprimento de onda : 220 nm, RT min :17,135

Pureza: 99,5%

5-Metiltiazol-2-carbaldeído

A uma solução de BuLi (5 mmols) em éter a -78 °C foi adicionada em gotas uma solução de 5-metiltiazol (5 mols) em éter a -78° C por 1,5 hora. A solução de DMF (5 mmols) em éter foi adicionada de uma vez e a reação foi deixada aquecer até a temperatura ambiente e agitada da noite para o dia. Gelo foi adicionado à mistura seguido pela adição lenta de HCl a 4N. A mistura foi extraída com éter. A camada aquosa foi trazida para pH 7,5

com $NaHCO_3$ sólido e extraída com éter. Os extratos etéreos combinados foram secos, filtrados e concentrados para dar o resíduo bruto, que foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel usando EtOAc a 10%/Hexano. Rendimento: 6 g ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,56 (s, 3 H), 7,79 (s, 1H), 9,90 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z = 128 (M+H).

5-Metiltiazol-2-carbaldeído oxima

A uma solução de 5-metiltiazol-2-carbaldeído (4,8 mmols) em DCM foram adicionados piridina (4,8 mmols) e $HONH_2.HCl$ (4,8 mmols). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 12 horas, então diluída com DCM e extraída com água. O extrato orgânico foi seco, filtrado e concentrado para obter oxima bruta. Rendimento:

6 g; LCMS : (ES+) m/z = 143 (M+H).

5-Metiltiazol-2-carbonitrila

5-Metiltiazol-2-carbaldeído oxima (4,2 mmols) foi dissolvida em DCM e adicionada com CDI (4,3 mmols) em porções. A mistura de reação foi agitada em r.t. da noite para o dia e então adicionada com água. A mistura foi extraída com DCM e a camada orgânica foi seca e concentrada para dar o resíduo bruto, que foi purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel usando EtOAc a 10%/Hexano. Rendimento: 3,2 g; ^1H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 2,59 (s, 3 H), 7,71 (s, 1H).

1-(5-Metiltiazol-2-il)ciclopropanamina

5-Metilitiazol-2-carbonitrila (1,0 g, 1 mmol) foi dissolvida em THF. $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ (1,2 mmol) foi adicionado em gotas à mistura durante um período de 5-10 min e a mistura de reação foi agitada em r.t. por 15 min. Ela foi então resfriada para 0° C e EtMgBr (2,5 mmols) foi adicionado em gotas durante um período de 10-15 min. A mistura de reação foi agitada novamente a 0° C por 15 min e então agitada em temperatura ambiente por 1 h. $BF_3.OEt_2$ (2,5 mmols) foi então adicionado em gotas durante um período de 5-10 min à mistura que foi resfriada novamente para 0° C. Após a mistura ser agitada por 10 min a 0° C e 1h em temperatura ambiente, NaOH a 1N foi adicionado à mistura esfriada para 0° C. DCM foi adicionado à mistura de reação e agitado por 5-10 min. Esta solução alcalina foi filtrada em CELITE® e lavada

com DCM. A camada orgânica foi concentrada e o resíduo purificado através de cromatografia rápida em sílica-gel usando clorofórmio a 10%/metanol. Rendimento: 0,6 g; ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,20 (m, 2H) 1,31 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 7,26 (s, 1H). LCMS : (ES+) m/z observada 154,7,

2-(4-Fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metiltiazol-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida

Ácido 5-(2-(4-fluorfenil)-3-(metilcarbamoil)benzofuran-5-il)-2-metóxi-4-metilbenzoico (0,2 g, 1 eq), 1-(5-metiltiazol-2-il)ciclopropanamina (0,07 g, 1 eq), EDCI.HCl (0,13 g, 1,5 eq), HOBT (0,094 g, 1,5 eq) e TEA (0,19 ml, 3 eq) foram dissolvidos em diclorometano e a solução acima foi agitada em temperatura ambiente por 18 h. Então água foi adicionada à mistura e a camada orgânica foi separada. A camada orgânica foi lavada com água e o produto foi purificado através de HPLC preparativa. Rendimento: 65 mg (25 %); ^{1}H RMN (400MHz, $CDCl_3$): δ 1,43-1,46 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,01-3,03 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,89 (m, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,16 (t, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,7 (s,1H). LCMS : (ES+) m/z = 570,2 (M+H).

Procedimento geral: 5-(5-(1-Cianociclopropilcarbamoil)-2-metilfenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida (448 mg) foi dissolvida em butan-1-ol (22,50 mL) e distribuída uniformemente em 15 hidrazidas pré-pesadas em frascos de micro-ondas (tamanho de 2-5 mL) e seguido pela adição de K_2CO_3 (8,85 mg) como um sólido. O frasco recebeu fluxo de argônio e foi tampado, então aquecido a 165° C por 30 minutos em um reator de micro-ondas BIOTAGE®. As amostras foram secas no SPEEDVAC®, dissolvidas em DMF (1,8 mL) e purificadas através de HPLC preparativa. Método de purificação: Cw313a (19x100mm): Solvente A = 5:95 de MeCN:Água; Solvente B = 95:5 de MeCN:Água; Modificador = NH_4OAc a 10 mM; 0' (25 mL/min) = B a 30%, 0,5' (12,5 mL/min) = B a 30%, 2' (12,5 mL/min) = B a 30%, 2,5' = B a 30%, 22' = 95% B, 36' = B a 95%. Pureza de HPLC foi determinada usando a Waters ZQ com Espectrômetro de massa ESCi. Solvente A = 5:95 de MeCN:Água; Solvente B = 95:5 de MeCN:Água;

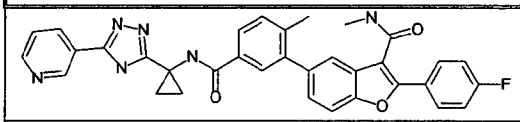
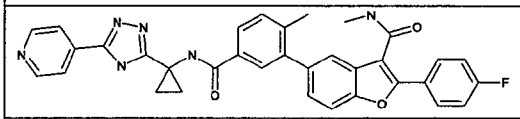
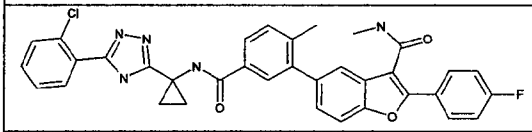
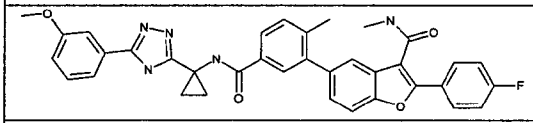
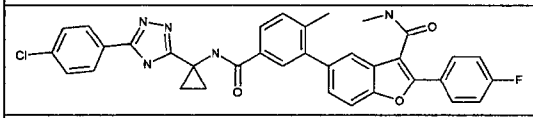
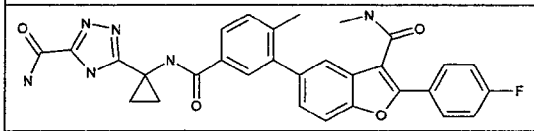
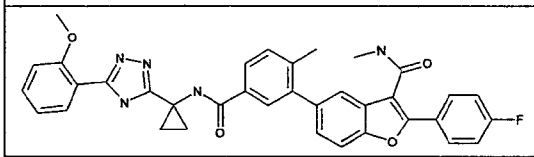
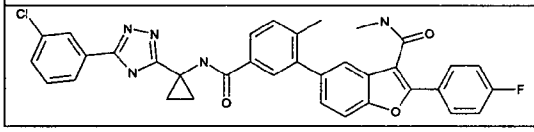
Modificador = NH_4OAc a 10 mM. O tempo de retenção foi registrado em minutos.

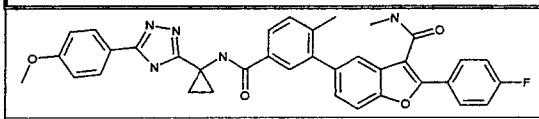
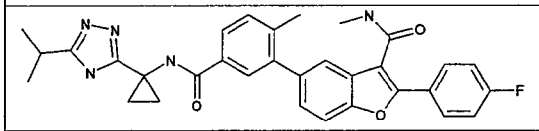
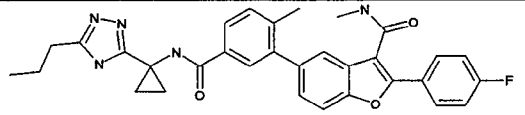
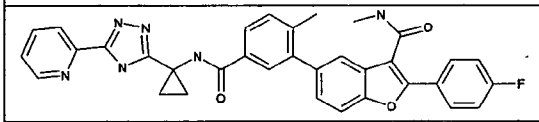
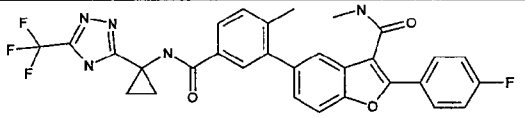
Método Analítico A:

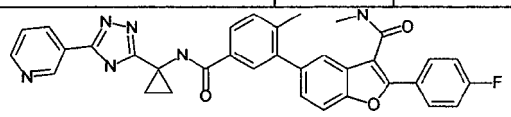
Waters XBridge 4,6x50mm 5 um C18v

Tempo	% de B	Fluxo (mL/min)
0,00'	5	2,00
8,00'	95	2,00
9,00'	95	2,00
9,01'	5	2,00
10,00	5	2,00

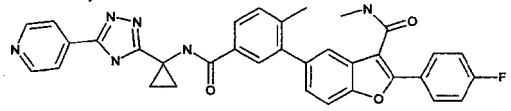
5

Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de Ms Obs.	Método de HPLC
	4,73	89,3	587,33	A
	4,76	90,6	587,33	A
	5,44	88,5	620,37	A
	5,4	93,4	616,33	A
	5,37	100	620,187	A
	3,85	98,3	553,181	A
	5	100	616,218	A
	5,84	88,8	620,29	A

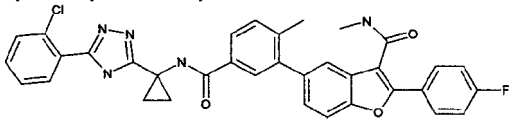
Estrutura	Rt de HPLC	% de Pureza	Íon de Ms Obs.	Método de HPLC
	4,86	100	616,166	A
	4,28	100	552,208	A
	4,32	100	552,207	A
	4,37	95	587,153	A
	4,94	94,9	578,118	A



^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,41 (s amplo, 2 H) 1,62 (s amplo, 2 H) 2,28 - 2,47 (m, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 7,29 - 7,51 (m, 5 H) 7,66 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,86 - 7,99 (m, 2 H) 8,05 (dd, *J*=8,20, 5,86 Hz, 2 H) 8,44 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 8,61 (s amplo, 1 H) 9,17 (s, 1 H) 9,32 (s amplo, 2 H).

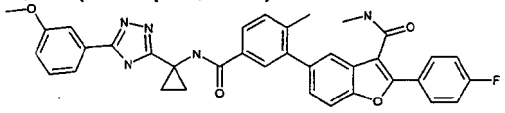


^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,42 (s amplo, 2 H) 1,61 (s amplo, 2 H) 2,22 - 2,44 (m, 3 H) 2,56 - 2,63 (m, 3 H) 7,32 - 7,55 (m, 4 H) 7,66 (s, 1 H) 7,76 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,89 - 8,03 (m, 2 H) 8,04 (dd, *J*=8,50, 5,57 Hz, 2 H) 8,44 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=4,10 Hz, 2 H) 9,33 (s amplo, 1 H) 14,09 (s amplo, 1 H).

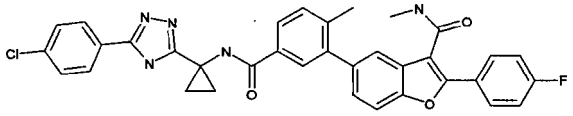


^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,42 (s amplo, 2 H) 1,60 (s amplo, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H) 7,31 - 7,51 (m, 4 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,80 - 7,94 (m,

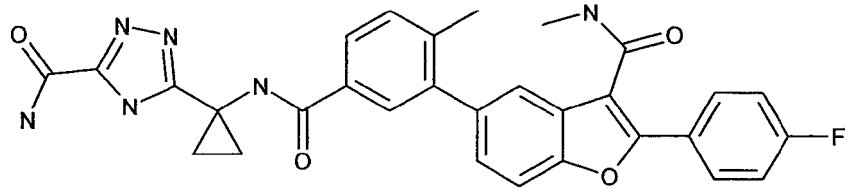
2 H) 8,05 (dd, *J*=8,20, 5,86 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 9,31 (s amplo, 1 H) 13,93 (s amplo, 1 H).



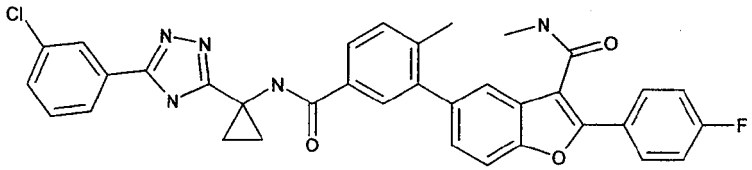
^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,40 (s amplo, 2 H) 1,60 (s amplo, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 3,86 (s, 3 H) 7,23 - 7,49 (m, 5 H) 7,53 (s amplo, 1 H) 7,55 - 7,62 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,90 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 8,05 (dd, *J*=8,20, 5,86 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 9,31 (s amplo, 1 H) 13,77 (s amplo, 1 H).



^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,40 (s amplo, 2 H) 1,60 (s amplo, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 7,32 - 7,54 (m, 4 H) 7,65 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 7,96 - 8,11 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H) 8,43 (s amplo, 1 H) 9,31 (s, 1 H) 13,84 (s amplo, 1 H).

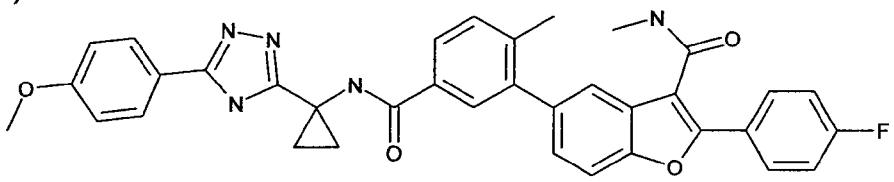


^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,39 (s amplo, 2 H) 1,57 (s amplo, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 7,36 - 7,60 (m, 3 H) 7,75 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 8,04 (dd, *J*=8,20, 5,27 Hz, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,43 (d, *J*=4,69 Hz, 1 H) 9,27 (s amplo, 1 H) 14,10 (s amplo, 1 H).



^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,41 (s amplo, 2 H) 1,61 (s amplo, 2 H) 2,37 (s, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,69 Hz, 3 H) 7,28 - 7,58 (m, 4 H) 7,65 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H) 7,86 - 8,02 (m, 1 H) 8,02 - 8,18 (m, 3 H) 8,27 (s, 1 H) 8,44 (d, *J*=4,10 Hz, 1 H) 9,31 (s amplo, 1 H) 13,90 (s am-

plo, 1 H).

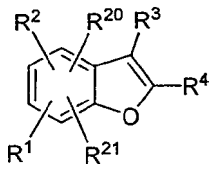


^{1}H RMN (600 MHz, <DMSO-d_6_$CDCl_3$>) δ ppm 1,39 (s amplo, 2 H) 1,59 (s amplo, 2 H) 2,36 (s amplo, 3 H) 2,89 (d, *J*=4,10 Hz, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 6,99 (m, 2H) 7,29 - 7,54 (m, 4 H) 7,65 (s, 1 H) 7,75 (d, *J*=8,20 Hz, 1 H) 7,82 - 7,99 (m, 3 H) 7,99 - 8,14 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,43 (s amplo, 1 H) 9,29 (s, 1 H) 13,63 (s amplo, 1 H).

Será evidente a um versado na técnica que a presente invenção não é limitada aos exemplos ilustrativos acima, e que ela pode ser concretizada em outras formas específicas sem se afastar dos seus atributos essenciais. É então desejado que os exemplos sejam considerados em todos os aspectos como ilustrativos e não restritivos, referência sendo feita às reivindicações apensas, ao invés dos exemplos acima, e todas as mudanças que estiverem dentro do significado e faixa de equivalência das reivindicações pretendem então ser compreendidas aqui.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a fórmula I:



em que, R^1 é R^5R^6N; alcóxi; (alcoxicarbonilamino)alcóxi; (alquilfenil)alcóxi; (carboxi)alquenila; (alcoxicarbonil)alquenila; (benziloxicarbonil)alquenila; ((N-dimetilbenzil)aminocarbonil)alquenila; ou fenila onde a dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, alcoxialquilóxi, benzilóxi, tetra-hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfonila, (carboxi)alquenila, (alcoxicarbonil)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, alquilsulfamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidroxialquila; alcoxialquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alquilamino; dialquilamino; alquilcarboxamido; alcoxicarboxamido; alcoxialquilcarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituída com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; ou fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, alquila, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, carbóxi, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilcarboxamido, carboxialquenila e fenila;

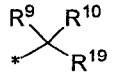
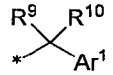
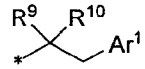
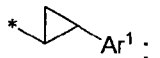
R^2 é hidrogênio, halo, nitro, amino, fenila ou R^5R^6N;

R^3 é ciano, alcoxicarbonila, (cicloalquil)oxicarbonila, (alquilsulfonil)aminocarbonila, $CONR^{11}R^{12}$, $(R^{11})(R^{12})NCONH$, triazolila, tiazolila ou tetrazolila;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

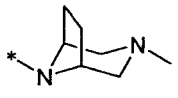
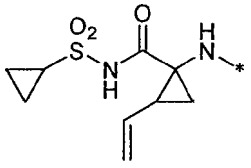
R^5 é hidrogênio, alquila ou alquilsulfonila;

R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, di-hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, aminoalquila, (alquilamino)alquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alqueniloxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, ($CONR^{13}R^{14}$)alquila, ($CONR^{13}R^{14}$)(hidroxialquil)alquila, ($CONR^{13}R^{14}$)cicloalquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fenil)alquila, (piridinil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, di-hidroindolila ou isoindolinila, e são substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, dialquilcarboxamido, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, piridinila e fenila onde a dita fenila é substituída com 0-2 substituintes halo ou alquila;

ou onde R^7R^8N, tomados juntos, são  , (quinuclidinil)amino, (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, ((imidazolil)alquil)(hidroxialquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino, 3H-espiro(isobenzofuranil)piperidinila, (hidroxiindanil)amino ou  ;

R^9 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno, propileno, butileno, pentileno ou hexileno;

R^{11} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R^{12} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

ou R^{11} e R^{12}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, haloalquila, alquenila, alquinila ou tiazolila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou benzila;

R^{16} é hidrogênio ou alquila;

ou R^{15} e R^{16}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{17} é haloalquila, cianoalquila, (cicloalquil)alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, aminoalquila, (R^{18})alquila, (Ar^4)alquila, alquinila ou aminocicloalquila;

R^{18} é $CONH_2$, H_2NCONH, dibenzilamino, ftalimido, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3 substituintes alquila ou alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, hidroxialquila, morfolinilalquila, carbóxi, alcoxicarbonila, cicloalquilsulfoxamido, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino, (tiadiazolil)amino, (triazinil)amino ou alquinilaminocarbonila;

R^{20} é hidrogênio, halo, alquila ou alcóxi;

R^{21} é hidrogênio, halo, alquila ou alcóxi;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, oxadiatiazolila, triazolila, tetrazolila, pirazinila, pirimidinila ou benzotiazolila, e é substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, aminocarbonila, piridinila, fenila, halofenila, alquilfenila, e alcoxifenila;

Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi, alcóxi e carbóxi;

Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, triazolila, oxadiazolila, oxatiadiazolila, pirimidinila ou pirizinila e é subs-

tituído com 0-2 substituintes selecionados de hidróxi, alquila, hidroxialquila e $CONR^{13}R^{14}$;

Ar^4 é furanila, tienila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, isotiazolila, imidazolila, oxadiazolila, tiadiazolila, triazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, haloalquila, hidroxila, e alcóxi; e

Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, carbóxi, alcoxicarbonila, benzila, e fenila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^{20} e R^{21} são hidrogênio.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que

R^1 é R^5R^6N; (carboxi)alquenila; (alcoxicarbonil)alquenila; (benziloxicarbonil)alquenila; ou fenila onde a dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em ciano, alquila, alcóxi, hidroxialquila, alcoxialquila, hidroxialquilóxi, alcoxialquilóxi, haloalquila, benzilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, alquilsulfonila, (carboxi)alquenila, (alcoxicarbonil)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, alquilsulfamido, (alquilsulfamido)alquila, tetra-hidropiranilóxi, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-1 substituinte selecionado do grupo consistindo em halo; alquila; hidroxialquila; alcoxialquila; hidroxila; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alquilamino; dialquilamino; alquilcarboxamido; alcoxialquilcarboxamido; furanila; indolila; isoquinolinila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, alquila, hidróxi ou alcóxi; pirazolila substituída com 0-2 substituintes alquila; e fenila substituída com 0-2 substituintes halo, alquila, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, dialquilaminocarbonila, alquilcarboxamido, carboxialquenila ou fenila;

R^2 é hidrogênio, nitro ou R^5R^6N;

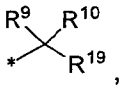
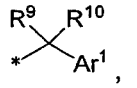
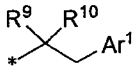
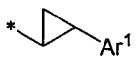
R^3 é ciano, alcoxicarbonila, (cicloalquil)oxicarbonila, (alquilsulfo-

nil)aminocarbonila, $CONR^{11}R^{12}$, $(R^{11})(R^{12})NCONH$, triazolila, tiazolila ou tetrazolila;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

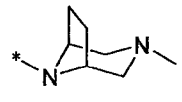
R^5 é hidrogênio, alquila ou alquilsulfonila;

R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila, alcoxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, aminoalquila, (alquilamino)alquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, $(CONR^{13}R^{14})$alquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fenil)alquila, (piridinil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila ou di-hidroindolila e são substituídos com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, dimetilcarboxamido, alquilcarbonilamino, alcoxicarbonilamino, piridinila e fenila onde fenila é substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo e alquila;

ou onde R^7R^8N, tomados juntos, são  , (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino ou (hidroxiindanil)amino;

R^9 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

R^{10} é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alcoxialquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno, propileno, butileno ou pentileno;

R^{11} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

R^{12} é hidrogênio, alquila ou cicloalquila;

ou R^{11} e R^{12}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, alquenila ou alquinila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é hidrogênio ou alquila;

R^{16} é hidrogênio ou alquila;

R^{17} é haloalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alquinila, (R^{18})alquila ou (Ar^4)alquila;

R^{18} é $CONH_2$, dibenzilamino, amino, alquilamino, dialquilamino, azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3 substituintes selecionados de alquila e alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino (tiadiazolil)amino ou (triazinil)amino;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, tienila, tiazolila ou pirazinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, halo, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino e dialquilamino;

Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi e alcóxi;

Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, tiazolila, pirimidinila ou pirizinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila e hidroxialquila;

Ar^4 é pirrolila, imidazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, hidroxila e alcóxi; e

Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, carbóxi, alcoxicarbonila, benzila e fenila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que

R^1 é alcóxi; (alcoxicarbonilamino)alcóxi; (alquilfenil)alcóxi; (carboxi)alquenila; ((N-dimetilbenzil)aminocarbonil)alquenila; ou fenila onde a

dita fenila é substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, tetra-hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, (carboxi)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alcoxicarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituído com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; e fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alcóxi, amino, carbóxi, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquilcarboxamido e carboxialquenila;

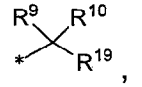
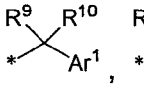
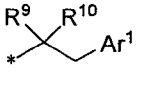
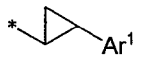
R^2 é hidrogênio, halo, nitro, amino, fenila ou R^5R^6N;

R^3 é $CONR^{11}R^{12}$;

R^4 é fenila substituída com 0-2 substituintes halo;

R^5 é hidrogênio ou alquilsulfonila;

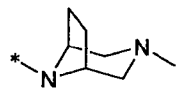
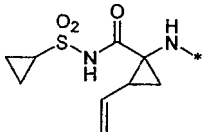
R^6 é hidrogênio, alquila, hidroxialquila ou alquilsulfonila;

R^7 é hidrogênio, alquila, alquinila, cianoalquila, haloalquila, hidroxialquila, di-hidroxialquila, alcoxialquila, oxoalquila, (dialquilamino)alquila, (cicloalquil)alquila, cicloalquila, (alquil)cicloalquila, (hidroxialquil)cicloalquila, (tetra-hidrofuranil)alquila, (tetra-hidropiranil)alquila, (carboxi)alquila, (alcoxicarbonil)alquila, (alqueniloxicarbonil)alquila, (alcoxicarbonil)hidroxialquila, $(CONR^{13}R^{14})$alquila, $(CONR^{13}R^{14})$(hidroxialquil)alquila, $(CONR^{13}R^{14})$ cicloalquila, (alquilcarbonil)aminoalquila, (fenil)alquila, alquilsulfonila, fenilsulfonila, Ar^2, Ar^3,  ,  ,  ou  ;

R^8 é hidrogênio, alquila ou alcoxialquila;

ou R^7R^8N, tomados juntos, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila, di-hidroindolila ou isoindolinila, e são substituídos com 0-2 substituintes selecionados de alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, hidróxi, alcoxicarbonila, dialquilcarboxamido, alquilcarbonilamino, piridinila e

fenila onde a dita fenila é substituída com 0-2 substituintes halo ou alquila;

ou onde R^7R^8N, tomados juntos, são  , (quinuclidinil)amino, (quinuclidinil)(alquil)amino, (metilpirrolidinil)(alquil)amino, ((imidazolil)alquil)(hidroxialquil)amino, (alquiltiazolil)amino, ((carboxamido)ciclopentanil)amino, ((halofenil)ciclopentanil)amino, 3H-espiro (isobenzofuranil)piperidinila, (hidroxi-indanil)amino ou  ;

R^9 é hidrogênio, alquila ou hidroxialquila;

R^{10} é hidrogênio ou alquila;

ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno ou propileno;

R^{11} é alquila;

R^{12} é hidrogênio;

R^{13} é hidrogênio, alquila, cianoalquila, haloalquila, alquenila ou tiazolila;

R^{14} é hidrogênio ou alquila;

R^{15} é alquila, hidroxialquila, cicloalquila ou benzila;

R^{16} é hidrogênio;

ou R^{15} e R^{16}, tomados junto com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, são azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila;

R^{17} é haloalquila, cianoalquila, (cicloalquil)alquila, hidroxialquila, alcoxialquila, aminoalquila, (R^{18})alquila, (Ar^4)alquila, alquinila ou aminocicloalquila;

R^{18} é $CONH_2$, H_2NCONH, dibenzilamino, ftalimido, amino, dialquilamino, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila, morfolinila onde azetidinila, pirrolidinila, piperidinila, piperazinila ou morfolinila é substituída com 0-3 substituintes alquila ou alcoxicarbonila;

R^{19} é ciano, hidroxialquila, morfolinilalquila, carbóxi, alcoxicarbonila, cicloalquilsulfoxamido, ((alquil)pirazolil)amino, ((alquil)isoxazolil)amino, (tiadiazolil)amino, (triazinil)amino ou alquinilaminocarbonila;

Ar^1 é fenila, naftalenila, piridinila, furanila, pirazolila, isoxazolila, imidazolila, oxazolila, tiazolila, oxadiazolila, triazolila, tetrazolila, pirazinila,

pirimidinila ou benzotiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, cicloalquila, haloalquila, alcoxialquila, hidróxi, alcóxi, amino, aminocarbonila, piridinila, fenila, halofenila, alquilfenila e alcoxifenila;

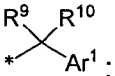
Ar^2 é fenila, bifenila ou piridinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, ciano, hidróxi, alcóxi e carbóxi;

Ar^3 é pirazolila, isoxazolila, tiazolila, triazolila, pirimidinila ou pirizinila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de hidróxi, alquila e $CONR^{13}R^{14}$;

Ar^4 é furanila, pirrolila, pirazolila, isoxazolila, imidazolila, oxadiazolila, triazolila, piridinila, indolila ou fenila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de halo, alquila, haloalquila e hidróxi; e

Ar^5 é pirrozolila, imidazolila ou oxadiazolila e é substituído com 0-2 substituintes selecionados de alquila, alcoxicarbonila, benzila, e fenila;

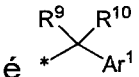
ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila substituída com um substituinte $CONR^7R^8$ e também substituída com 0-2 substituintes halo, alquila ou alcóxi; R^2 é hidrogênio, halo ou R^5R^6N; R^3 é $CONR^{11}R^{12}$; R^4 é monofluorfenila; R^5 é alquilsulfonila; R^6 é hidroxialquila; R^7 é  ; R^8 é hidrogênio; R^9 é alquila; R^{10} é alquila ou R^9 e R^{10}, tomados juntos, são etileno ou propileno; R^{11} é alquila; R^{12} é hidrogênio; e Ar^1 é fenila, piridinila, pirimidinila, isoxazolila, oxazolila ou oxadiazolila e é substituída com 0-1 substituinte halo ou alquila; ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila substituída com 1-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo, ciano, alquila, haloalquila, hidroxialquila, (carboxi)alquila, alcóxi, hidroxialquilóxi, tetra-hidropiranilóxi, carbóxi, alcoxicarbonila, (carboxi)alquenila, alquilcarboxamido, alcoxicarboxamido, (alquilsulfamido)alquila, Ar^5, $SO_2NR^{15}R^{16}$ e $CONR^7R^8$; e onde a dita fenila é também substituída com 0-2 substituintes selecionados do grupo consistindo em halo; nitro; alquila; cicloalquila; haloalquila; aminoalquila; hidróxi; alcóxi; OR^{17}; cicloalcóxi; amino; alcoxicarboxamido; furanila, tienila ou pirazolila substituí-

da com 0-2 substituintes alquila; piridinila substituída com 0-2 substituintes halo, ciano, alquila, hidróxi, alcóxi, amino ou alquilaminocarbonila; pirimidinila; pirimidinodionila; aminopirimidinila; indolila; isoquinolinila; e fenila substituída com 0-2 substituintes selecionados de halo, cianoalquila, hidroxialquila, alcoxialquila, alcóxi, amino, carbóxi, aminocarbonila, alquilaminocarbonila, alquilcarboxamido e carboxialquenila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R^1 é fenila substituída com 1 substituinte $CONR^7R^8$ e também substituída com 0-2 substituintes halo, alquila ou alcóxi.

8. Composto, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R^7 é  e pelo menos um de R^9 e R^{10} não é hidrogênio.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado do grupo consistindo em:

2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida;

4-flúor-2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida;

5-(3-flúor-2-metil-5-(1-(piridin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-2-(4-fluorfenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metiltiazol-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metilisoxazol-3-

il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-5-(4-metóxi-2-metil-5-(1-(5-metiloxazol-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

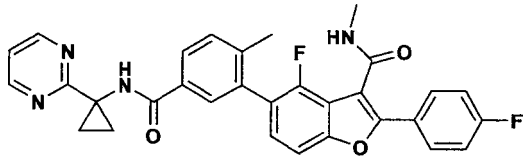
2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(3-(2-fenilpropan-2-ilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida;

2-(4-fluorfenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metil-5-(3-(1-fenilciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida; e

2-(4-fluorfenil)-5-(3-(1-(4-fluorfenil)ciclopropilcarbamoil)fenil)-6-(N-(2-hidroxietil)metilsulfonamido)-N-metilbenzofuran-3-carboxamida;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

11. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende um composto, como definido na reivindicação 1, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

12. Composição, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que o composto é 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo e um veículo farmaceuticamente aceitável.

13. Uso de um composto, como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na preparação de uma composição para o tratamento de infecção por hepatite C em um paciente.

14. Uso, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de que o composto é 4-flúor-2-(4-fluorfenil)-N-metil-5-(2-metil-5-(1-(pirimidin-2-il)ciclopropilcarbamoil)fenil)benzofuran-3-carboxamida ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSTO QUE APRESENTA ATIVIDADE CONTRA O VÍRUS DA HEPATITE C (HCV), SUA COMPOSIÇÃO E SEU USO".**

A invenção refere-se aos compostos de fórmula I, incluindo seus sais, bem como composições e métodos de uso dos compostos. Os compostos têm atividade contra o vírus da hepatite C (HCV) e podem ser úteis em tratamento daqueles infectados com HCV.