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

(11) PI 0911035-6 B1

(22) Data do Depósito: 06/04/2009

(45) Data de Concessão: 02/03/2021

(54) Título: ATIVADORES DE PIRROLIDINONA GLICOQUINASE

(51) Int.Cl.: C07D 401/12; C07D 403/12; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 417/12; (...).

(30) Prioridade Unionista: 16/04/2008 US 61/045,370; 20/01/2009 US 61/145,761.

(73) Titular(es): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG..

(72) Inventor(es): STEVEN JOSEPH BERTHEL; NANCY-ELLEN HAYNES; RAMAKANTH SARABU; YIMIN QIAN; NATHAN ROBERT SCOTT; JEFFERSON WRIGHT TILLEY; LEE APOSTLE MCDERMOTT; JOHN A. BRINKMAN; ROBERT FRANCIS KESTER; STUART HAYDEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009054067 de 06/04/2009

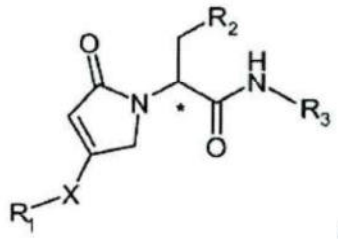
(87) Publicação PCT: WO 2009/127546 de 22/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 14/10/2010

(57) Resumo: ATIVADORES DE PIRROLIDINONA GLICOQUINASE. São proporcionados compostos da fórmula (I): em que X, R1, R2 e R3 são conforme definidos no relatório descritivo, bem como sais farmaceuticamente aceitáveis destes. Esses compostos e as composições farmacêuticas contendo os mesmos são úteis no tratamento de doenças ou distúrbios metabólicos tais como, por exemplo, diabetes melito tipo IT.

"ATIVADORES DE PIRROLIDINONA GLICOQUINASE"

A invenção é voltada a compostos da fórmula (I):



(I),

e a composições farmacêuticas compreendendo tais compostos. Os compostos e composições divulgados no presente documento são ativadores de glicoquinases úteis para o tratamento de doenças e transtornos metabólicos, de preferência diabetes melito, ainda mais preferível diabetes melito do tipo II.

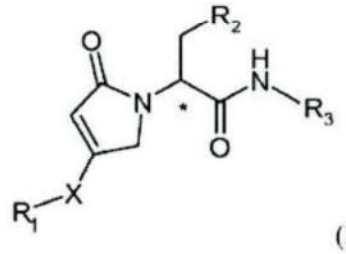
A glicoquinase (GK) é uma das quatro hexoquinases que se encontram em mamíferos (Colowick, S. P., em The Enzymes, Vol. 9 (P. Boyer, ed). Academic Press, New York, NY, páginas 1-48, 1973). As hexoquinases catalisam a primeira etapa no metabolismo da glicose, isto é, a conversão da glicose em 6-fosfato de glicose. A glicoquinase tem uma distribuição celular limitada, sendo encontrada principalmente nas células β pancreáticas e nas células parenquimatosas do fígado. Além disso, GK é uma enzima controladora de taxas para o metabolismo da glicose nestes dois tipos de células que são conhecidas como representando papeis críticos na homeostase total da glicose do corpo (Chipkin, S.R., Kelly, KL., e Ruderman, N. B. em Joslin's Diabetes (C.R. Khan e G.C. Wier, eds)., Lea e Febiger, Philadelphia, PA, páginas 97-115, 1994). A concentração de glicose à qual a GK demonstra uma atividade de metade da máxima é de aproximadamente 8 mM. As outras três hexoquinases

são saturadas com glicose a concentrações muito mais baixas (<1 mM). Portanto, o fluxo da glicose pelo trajeto de GK aumenta à medida que a concentração de glicose no sangue aumenta do estado de jejum (5 mM) para os níveis pós-prandiais (~10-15 mM) depois de uma refeição contendo carboidratos (Printz, R.G., Magnuson, M.A., e Granner, D. K. em Ann. Rev. Nutrition Vol. 13 (R.E. Olson, D. M. Bier, e D. B. McCormick, eds)., Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, páginas 463-496, 1993). Estas descobertas contribuíras mais de uma década atrás para a hipótese de que GK funciona como um sensor de glicose em células β e em hepatócitos (Meglasson, M. D. e Matschinsky, F. M. Amer. J. Physiol. 246, E1-E13, 1984). Recentemente, estudos em animais transgênicos confirmaram que GK realmente representa um papel crítico ha homeostase de glicose total do coro. Os animais que não expressam GK morrem dentro de dias do nascimento com um diabetes grave, ao passo que aqueles que apresentam uma sobre-expressão de GK tem uma tolerância aumentada a glicose (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al, Cell 83, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu, E., Bosch, F. et al, FASEB J, 10, 1213-1218, 1996). Um aumento em exposição a glicose é associado através de GK em células β a um aumento de secreção de insulina e em hepatócitos a um aumento no depósito de glicogênio e talvez a uma produção reduzida de glicose.

A descoberta de que o diabetes do tipo II que ocorre na maturidade dos jovens (MODY-2) é causado por mutações de perda de função no gene de GK sugere que GK também funciona como um sensor de glicose em seres humanos (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al, Biochem. J. 309, 167-173, 1995). Provas adicionais que dão sustento a um papel

importante para GK na regulação do metabolismo da glicose em seres humanos foram fornecidas pela identificação de pacientes que expressam uma forma mutante de GK com uma atividade enzimática aumentada. Estes pacientes apresentam uma hipoglicemia em jejum associada com um com um nível inadequadamente elevado de insulina no plasma (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., New England J. Med. 338, 226-230, 1998). Embora não se encontrem mutações do gene de GK na maioria de pacientes com diabetes do tipo II, os compostos que ativam GK e aumentam, portanto, a sensibilidade do sistema sensor de GK continuarão a ser úteis no tratamento da hiperglicemia característica de todos os diabetes do tipo II. Os ativadores de glicoquinase aumentarão o fluxo do metabolismo de glicose em células β e em hepatócitos que será associado com um aumento na secreção de insulina. Tais agentes seriam úteis para o tratamento do diabetes do tipo II.

Em uma modalidade da presente invenção, são propostos compostos da fórmula I:



(I),

em que:

X é O, NH ou N(alquila inferior);

R_1 é selecionado do grupo que consiste em:

- alquila inferior,
- alcoxialquila inferior,

- cicloalquila,
- CH_2-cicloalquila,
- heterociclila,
- arila, não substituído ou mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila ou alquila C_{1-9} mono- ou bi-substituído com hidróxi,
- CH_2-arila,
- heteroarila, não substituído ou substituído com alquila C_{1-9} ou com halogênio,
- 1-metil-1H-indazol-4-ila,
- benzoxazol-4-ila,
- 2-metil-benzoxazol-4-ila,
- 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila,
- 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila,
- 5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ila,
- naftalen-1-ila, e
- isoquinolinila;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em

- alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono- ou bi-substituído com hidróxi,
- haloalquila C_{1-9},
- alcoxi C_{1-9}-alquila C_{1-9} ou alquilsulfanilalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9},
- cicloalquila, não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9},

- heterociclila,

- arila, não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio, e

-heteroarila tendo pelo menos um heteroátomo do anel que é ou O ou S; e

R_3 é alquil-carbamoíla inferior ou

- um heteroarila não substituído ou substituído conectado por um átomo de carbono do anel ao grupo amino mostrado com um heteroátomo sendo nitrogênio que está adjacente ao átomo de carbono de conexão ao anel, sendo o heteroarila substituído com substituição em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em

alquila inferior, halogênio, alcoxicarbonila inferior, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila inferior)$_2$, -2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH_2-arila não substituído, - CH_2-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster terc-butílico do ácido -6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH_2, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior,

ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

Em uma modalidade preferida, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I, em que X é O.

Também são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção, em que X é NH ou N(alquila inferior), sendo especialmente preferidos os compostos da fórmula I, em que X é NH.

Em outra modalidade, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R_1 é fenila, não substituído ou mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com alquila inferior, alquenila inferior, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi inferior, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla inferior, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila, ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi, sendo especialmente preferidos aqueles compostos da fórmula I em que R_1 é fenila mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com alquila inferior, alquenila inferior, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi inferior, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, -ciano, -O-benzila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, pirrolidinila, ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi.

Além disso, são preferidos os compostos da fórmula I em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em

-cicloalquila,

-heterociclila,

-heteroarila, não substituído ou substituído com alquila inferior ou halogênio,

-1-metil-1H-indazol-4-ila,

-benzoxazol-4-ila,

-2-metil-benzoxazol-4-ila,

-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila,

-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila,

-5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ila,

-naftalen-1-ila, e

-isoquinolinila;

Em uma modalidade preferida, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I, em que:

R_1 é arila, não substituído ou mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com alquila inferior, alquenila inferior, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi inferior, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla inferior, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila, ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi; e

R_3 é um heteroarila não substituído ou substituído conectado por um átomo de carbono do anel ao grupo amino mostrado, sendo um heteroátomo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono do anel de conexão, sendo o heteroarila substituído, em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão, independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, halogênio, alcoxicarbonila inferior, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila inferior)$_2$, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, $-CH_2$-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, $-CH_2$-arila não substituído, - CH_2-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, $-CH_2$-heterociclila, éster terc-butílico do ácido -6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, $-NH_2$, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila

inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior.

Além disso, são especialmente preferidos os compostos da fórmula I em que R_1 é selecionado do grupo que consiste em 2,3-dicloro-fenila, 2,3-diflúor-fenila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-6-ila, 2,3-dimetóxi-fenila, 2,3-dimetil-fenila, 2,4-dicloro-fenila, 2,4-diflúor-fenila, 2,5-dicloro-fenila, 2,5-diflúor-fenila, 2,6-diflúor-fenila, 5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ila, (S)-2-metóxi-1-metil-etóxi, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2,6-diflúor-3-isopropóxi-fenila, 2,6-diflúor-3-metóxi-fenila, 3-etóxi-2,6-diflúor-fenila, 4-((S)-2,3-diidróxi-propil)-fenila, 4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenila, 3-(1,2-diidróxi-etil)-2-flúor-fenila, 2-flúor-3-vinil-fenila, 2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenila, 3-ciclopropil-2-flúor-fenila, 3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenila, 3-dimetilamino-2-flúor-fenila, 2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenila, 2-flúor-3-hidróxi-fenila, 2-amino-3-hidróxi-fenila, 3-trifluormetóxi-fenila, 2-cloro-3-etóxi-fenila, 3-etóxi-2-flúor-fenila, 2-benzilóxi-fenila, 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila, 1-metil-1H-indazol-4-ila, 2-bromo-fenila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-cloro-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-flúor-3-metil-fenila, 2-flúor-5-metil-fenila, 2-flúor-fenila, 2-isopropóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, 2-metil-benzoxazol-4-ila, 2-metilsulfanil-fenila, 2-propil-fenila, 2-terc-butil-fenila, 2-trifluormetil-fenila, 3-bromo-2-flúor-fenila, 3-bromo-fenila, 3-cloro-2-flúor-fenila, 3-cloro-fenila, 3-ciano-fenila, 3-etóxi-fenila, 3-flúor-fenila, 3-metóxi-fenila, 3-trifluormetil-fenila, 4-metóxi-fenila, benzoxazol-4-ila, benzila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila,

isopropila, metila, metil-piridin-3-ila, m-tolila, naftalen-1-ila, o-tolila, fenila, propila e tetraidro-piran-4-ila.

Em uma outra modalidade, são preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em

-alquila inferior ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi,

- haloalquila inferior,

- alcoxialquila inferior ou alquilsulfanilalquila inferior,

- alcóxi inferior,

-cicloalquila, não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio ou alquila inferior,

-heterociclila, e

-arila, não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio.

É mais preferível que R_2 seja selecionado do grupo que consiste em

-alquila inferior ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi,

- haloalquila inferior,

- alcoxialquila inferior ou alquilsulfanilalquila inferior,

- alcóxi inferior,

-cicloalquila, não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio ou alquila inferior, e

-heterociclila.

São especialmente preferidos outros compostos da fórmula I em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em 1,1-diflúor-etila, 2,2,2-triflúor-1-metil-etila, 2,2,2-triflúor-1-trifluormetil-etila, 2,2,2-triflúor-etila, 2,2-dimetil-propila, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, (S)-sec-butila, (R)-1-etóxi-etila, 3-metil-ciclobutila, 3-metil-ciclobutila, (S)-tetraidro-piran-2-ila, (R)-sec-butila, (S)-1-etóxi-etila, (1R,3S,4R)-3,4-diflúor- ciclopentila, 1-flúor-ciclopentila, 1-flúor-1-metil-etila, 2-cloro-fenila, 2-flúor-fenila, 4-flúor-fenila, biciclo[2.2.1]hept-2-ila, biciclo[2.2.1]hept-7-ila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila, difluormetila, etila, hidroximetila, isopropila, metoximetila, metila, metilsulfanilmetila, fenila, terc-butóxi, tetraidro-furan-2-ila, tetraidro-piran-2-ila, tetraidro-piran-4-ila e trifluormetila.

Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I em que R_3 é um heteroarila não substituído ou substituído conectado por um átomo de carbono do anel ao grupo amina mostrado, sendo um heteroátomo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono do anel de conexão, sendo o heteroarila substituído em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, halogênio, alcoxicarbonila inferior, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila inferior)$_2$, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH_2-arila não substituído, -CH_2-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster *terc*-butílico do ácido -6-(CH_2)-2,2-

dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH$_2$, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior.

Em uma modalidade preferida, o heteroarila em R_3 é selecionado do grupo que consiste em piridina, pirazol, pirazina, tiadiazol, tiazol ou benzotiazol não substituído ou substituído.

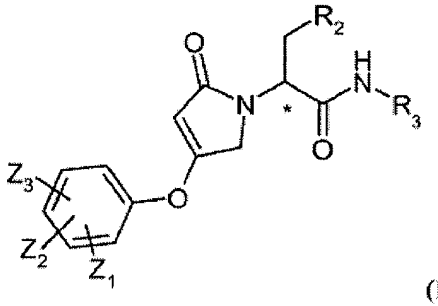
É mais preferível que a invenção se refira a compostos da fórmula I, em que R_3 é um grupo heteroarila selecionado do grupo que consiste em 1H-pirazol-3-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, [1,2,4]tiadiazol-5-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, piridin-2-ila e pirazin-2-ila, não substituído ou substituído, em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão, independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, halogênio, inferior alcoxicarbonila, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila inferior)$_2$, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH$_2$-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH$_2$-arila não substituído, -CH$_2$-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH$_2$-heterociclila, éster *terc*-butílico do ácido -6-(CH$_2$)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH$_2$, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I em que o heteroarila em R_3 é substituído com halogênio, alquila inferior ou alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH_2, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior, sendo mais preferidos aqueles compostos da fórmula I em que R_3 é substituído com halogênio, alquila inferior ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi.

Além disso, são especialmente preferidos aqueles compostos da fórmula I em que R_3 é selecionado do grupo que consiste em 3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-etil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 1-((R)-2-amino-3-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((2S,4R)-5-carbóxi-2,4-diidróxi-pentil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((2S,4R)-5-terc-butoxicarbonil-2,4-diidróxi-pentil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((S)-3-dietilamino-2-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((4S,6R)-6-terc-butoxicarbonilmetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((S)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ila, 1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-ila, 1-carboximetil-1H-pirazol-3-ila, 1-etoxicarbonilmetil-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(3-ciano-benzil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-

hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-ila, 8-{1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-quinolino-4-carboxílico ácido, 1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-3-ila, 5-((S)-1,2-diidróxi-etil)-pirazin-2-ila, 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ila, 3-aliloxicarbonilmetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-(3,3,3-triflúor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-(2-metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 5-flúor-tiazol-2-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 5-carbóxi-piridin-2-ila, 5-cloro-tiazol-2-ila, 5-metoxicarbonil-piridin-2-ila, benzotiazol-2-ila, metilcarbamoíla, pirazin-2-ila e tiazol-2-ila.

Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I que têm a fórmula



(Ia),

em que:

Z_1, Z_2, Z_3 independentemente um do outro, são hidrogênio, alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2-$arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila, $-O-CH_2-$arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila ou alquila C_{1-9} mono- ou bi-substituído com hidróxi;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-9}, alquila C_{1-9} mono- ou bi-substituído com hidróxi, haloalquila C_{1-9}, alcoxi C_{1-9}-alquila C_{1-9}, alquilsulfanilalquila C_{1-9}, alcóxi C_{1-9}, cicloalquila, sendo o cicloalquila não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9}, heterociclila e arila, sendo o arila não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio; e

R_3 é alquil-carbamoíla inferior ou

-um heteroarila não substituído ou substituído conectado por um átomo de carbono no anel ao grupo amina mostrado, sendo um heteroátomo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono do anel de conexão, sendo o heteroarila substituído, em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão, independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em

alquila C_{1-9}, halogênio, alcoxicarbonila C_{1-9}, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo- oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquil C_{1-9})$_2$, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silanilóxi etila, -CH_2-arila não substituído, -CH_2-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster *terc*-butílico do ácido -6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético e alquila C_{1-9} mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH_2, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9}, alqueniloxicarbonila C_{1-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9},

ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

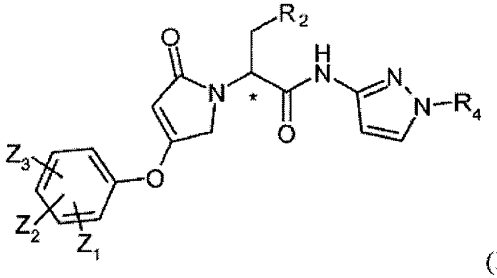
Dentro deste grupo são preferidos os compostos da fórmula I em que:

Z_1, Z_2, Z_3 independentemente um do outro, são halogênio, alquila, alcóxi, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila ou heteroarila;

R_2 é 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, 1-etóxi-etila, fenila, terc-butóxi, tetraidro-furan-2-ila, tetraidro-piran-2-ila, tetraidro-piran-4-ila ou ciclobutila; e

R_3 é selecionado do grupo que consiste em 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 1-(2-hidróxi-etil)- 1H-pirazol-3 -ila, 1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((S)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((R)-2,3 -diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-ila, 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(3-ciano-benzil)-1H-pirazol-3-ila, 1-(2-terc-butoxicarbonilamino-etil)-1H-pirazol-3-ila, 5-flúor-tiazol-2-ila, 1-metil-1H-pirazol-3-ila, 5-carbóxi-piridin-2-ila, 5-cloro-tiazol-2-ila, 5-metoxicarbonil-piridin-2-ila, benzotiazol-2-ila, metilcarbamoíla, pirazin-2-ila e tiazol-2-ila.

Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a compostos da fórmula I que têm a fórmula (Ib):



(Ib),

em que:

Z_1, Z_2, Z_3 independentemente um do outro, são hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi inferior, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla inferior, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, $-C(O)$-heterociclila, ou alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, alquila inferior mono- ou bi-substituído com hidróxi, haloalquila inferior, alcoxialquila inferior, alquiltio alquila inferior, alcóxi inferior, cicloalquila, sendo o cicloalquila não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio ou alquila inferior, heterociclila e arila, sendo o arila não substituído ou mono- ou bi-substituído independentemente com halogênio; e

R_3 é -alquila inferior-carbamoíla ou

- um heteroarila não substituído ou substituído conectado por um átomo de carbono do anel ao grupo amina mostrado, sendo um heteroátomo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono do anel de conexão, sendo o heteroarila substituído, em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono de conexão, independentemente com um grupo

selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, halogênio, alcoxicarbonila inferior, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila inferior)$_2$, 2,2,-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH$_2$-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH$_2$-arila não substituído, -CH$_2$-arila substituído com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH$_2$-heterociclila, éster terc-butílico do ácido -6-(CH$_2$)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila inferior mono-, bi- ou tri-substituído independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila inferior)$_2$, -NH$_2$, alcanoíla inferior, alcoxicarbonila inferior, alqueniloxicarbonila inferior, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino inferior,

ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

São especialmente preferidos os compostos da fórmula I que têm a fórmula Ib, em que Z_1, Z_2, e Z_3, independentemente um dos outro, são hidrogênio, trifluormetila, cloro, flúor, bromo, alcanoíla, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, ciclopentila, etóxi, metóxi ou metila.

Também preferidos são compostos da fórmula I que têm a fórmula Ib, em que R_4 é selecionado do grupo que consiste em 1-(S)-2,3-diidróxi-propila, 1-(R)-2,3-diidróxi-propila, 2-hidróxi-2-metil-propila, 2-hidróxi-etila e 2-metóxi-etila.

Além disso, são especialmente preferidos os compostos da fórmula I de acordo com a presente invenção em que R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, ciclopentila, ciclobutila, ciclohexila, tetraidropiranila ou tetraidrofuranila.

São especialmente preferidos so compostos da fórmula I que são selecionados do grupo que consiste em (S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-N-(5-Cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-N-Benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

((S)-3-Ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

Éster *terc*-butílico do ácido (2-{3-[(S)-3-Ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il}-etil)-carbâmico,

(S)-3-Ciclopentil-N-(5-flúor-tiazol-2-il)-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,

Ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,

(S)-N-[1-(3-Ciano-benzil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metóxi-1-metil-etóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-2-(4-Benziloxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-(pirazin-2-il)-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

N-[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidropiran-4-il)-propionamida,

3-terc-Butóxi-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-{(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionilamino}-nicotínico,

Éster metílico do ácido 6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

Éster metílico do ácido (S)-6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-nicotínico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(R)-2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

1-{2-[4-(2-Cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil}-3-metil-ureia,

2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida,

((S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(S)-2-[4-(2-Cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

Ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

Cloridrato de (S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-2-[4-(3-Cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

Éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

Ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

Cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

Cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

Cloridrato da [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanoico,

Cloridrato da (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da [1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(S)-3-Ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

Cloridrato de (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

Cloridrato de (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2,3-Dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-2-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-2-il)-propionamida,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-etóxi-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-etóxi-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ilóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[3-(2-Metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-Flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[3-(3,3,3-Triflúor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(3-Metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(3-Dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[3-(4-Metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[3-(4-Metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Éster alílico do ácido (5-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético,

(3-Metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[3-(2-Oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

{1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-Flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

{1-[2-(terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido [(S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Cloridrato da [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[2-Flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Éster etílico do ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético,

Ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético,

[5-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[5-((S)-1,2-Diidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[5-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[5-((S)-1,2-Diidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(1,2-diidróxi-etil)-2-flúor-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

(1-Carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

(S)-2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida,

2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propionamida,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico,

[1-((S)-2-Oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((S)-3-Dietilamino-2-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((S)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((S)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(R)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

Éster metílico do ácido (R)-6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

(S)-N-[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propionamida,

(S)-N-[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propionamida,

[1-((R)-2-Amino-3-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-fenil-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluorfenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difluorfenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-fluorfenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,

(5-Cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

(5-Cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

Éster terc-butílico do ácido ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético,

Éster terc-butílico do ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidróxi-hexanoico,

Ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidróxi-hexanoico,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-terc-Butil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,3-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Benziloxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(3-Bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(3-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(3-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetóxi-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

(R)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4,4-diflúor-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-4-trifluormetil-pentanoico,

ácido [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-pentanoico,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-diflúor-butiramida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidróxi-butiramida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-triflúor-butiramida,

3-(2,6-Dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanoico,

3-Biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

3-Biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metóxi-butiramida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-Ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

(1-Metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(benzoxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzoxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-diidróxi-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

Pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-Diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

[1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanoico,

2-[4-(3-Etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(3-Etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(R)-2-[4-(3-Etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

ou [1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-4-etóxi-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanoico,

[1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico,

2-[4-(2-Bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(S)-tetraidro-piran-2-il-propionamida,

2-[4-(2-Cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

É especialmente preferido um composto da fórmula I de acordo com a presente invenção, que é a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico ou um sal farmaceuticamente aceitável seu.

Em uma outra modalidade preferida da presente invenção, são propostas composições farmacêuticas que compreendem uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de acordo com a fórmula I ou um sal farmaceuticamente aceitável seu e um veículo farmaceuticamente aceitável.

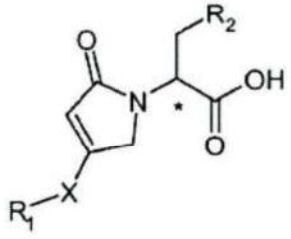
Em uma outra modalidade, a invenção se refere a compostos da fórmula I para uso como substância terapêutica ativa, de preferência para uso no tratamento de uma doença e/ou transtorno metabólico, sendo mais preferível para uso no tratamento de diabetes melito.

Em uma outra modalidade preferida, a invenção se refere ao uso dos compostos da fórmula I para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença e/ou transtorno metabólico, de preferência, para a preparação de um medicamento para o tratamento de diabetes melito.

Em uma outra modalidade ainda, é proposto um método para o tratamento de uma doença e/ou um transtorno metabólico que compreende a etapa de se administrar uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula I a um paciente que tenha necessidade dela.

Em uma outra modalidade, a presente invenção se refere a um processo para a preparação de compostos da fórmula I, compreendendo o processo

a) fazer-se reagir um composto da fórmula (VIII)

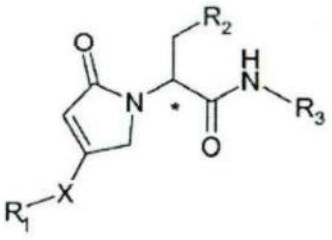


VIII

em que X, R_1 e R_2 são conforme definido na reivindicação 1, com um composto da fórmula (IX)

R_3-NH_2 (IX),

em que R_3 é conforme definido na reivindicação 1, na presença de um reagente de acoplamento de amida e uma base para se obter um composto da fórmula I



I

e, se for desejável, converter-se o composto da fórmula I em um sal seu farmaceuticamente aceitável.

Reagentes de acoplamento de amida adequados são, por exemplo, TSTU (tetrafluorborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametilurônio), DIC (N,N'-diisopropil-carbodiimida), EDC (cloridrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida) ou BOP (hexafluorborato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio).

Bases adequadas são, por exemplo, HOBT (N-hidroxibenzotriazol) ou DIPEA (DIEA, diisopropiletilamina).

Deve ficar subentendido que a terminologia aqui empregada o é com a finalidade de descrever modalidades específicas e não se destina a ter caráter limitante. Além disso, embora quaisquer métodos, dispositivos e materiais análogos ou equivalente aos descritos no presente documento possam ser usados ao se colocar em prática ou se testar a invenção, serão agora descritos os métodos, dispositivos e materiais preferidos.

Conforme empregado no presente documento, o termo "alquila", sozinho ou em combinação com outros grupos, se refere a um radical hidrocarboneto alifático saturado monovalente de cadeia reta ou ramificada tendo de um a vinte átomos de carbono, de preferência de um a dezesseis átomos de carbono, sendo mais preferível de um a dez átomos de carbono

O termo "alquila inferior" sozinho ou em combinação com outros grupos se refere a um radical alquila de cadeia reta ou ramificada tendo de um a nove átomos de carbono, de preferência de um a seis átomos de carbono. Este termo é ainda exemplificados por radicais tais como metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, s-butila, isobutila, t-butila, n-pentila, 1-etilpropila, 3-metilbutila, n-hexila, 2-etilbutila e semelhantes. São especialmente preferidos metila e etila.

Conforme empregado no presente documento, o termo "alquenila inferior", sozinho ou em combinação com outros grupos, se refere a um resíduo de hidrocarboneto de cadeia reta ou ramificada tendo de um a nove átomos de carbono, de preferência, de um a seis átomos de carbono tendo uma ligação olefínica. O alquenila inferior preferido é 2-propenila.

O termo "cicloalquila" se refere a um radical mono ou policarbocíclico monovalente tendo de três a dez, de preferência de três a sete, átomos de carbono, sendo mais preferível quatro a seis átomos de carbono. Este termo é ainda mais especificamente exemplificado por radicais tais como ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, bornila, adamantila, biciclo[2.2.1]heptila, indenila e semelhantes. Em uma modalidade preferida, "cicloalquila" significa ciclobutila, ciclopentil ou ciclohexila.

O termo "heterociclila" indica um anel saturado mono ou policíclico em que um, dois, ou três dos átomos de carbono do anel é substituído por um heteroátomo tal como N, O ou S. Exemplos de grupos heterociclila incluem, mas sem limitação, morfolinila, tiomorfolinila, piperazinila,

piperidinila, pirrolidinila, tetraidropiranila, tetraidrofuranila, 1,3-dioxanila e semelhantes. Os grupos heterociclila preferidos são pirrolidinila, piperidinila, morfolinila ou tetraidropiranila. Os grupos heterociclila podem ser não substituídos ou substituídos e a ligação pode ser feita através da sua estrutura de carbono ou através do(s) seu(s) heteroátomo(s) onde for adequado, ficando subentendido que os substituintes não são, por sua vez, ainda mais substituídos a não ser que seja indicado em contrário nos Exemplos ou nas reivindicações abaixo.

O termo "arila" se refere a um radical aromático mono ou policarbocíclico de 6 a 12 átomos de carbono tendo pelo menos um anel aromático. Exemplos de tais grupos incluem, mas sem limitação, fenila, naftila, 1,2,3,4-tetraidronaftaleno, 1,2-diidronaftaleno, indanila, 1H-indenila e semelhantes. Os grupos arila preferidos são fenila ou naftila, sendo fenila especialmente preferido.

O termo "heteroarila" se refere a um radical aromático mono ou policíclico de 5 a 12 átomos tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, e S, sendo os átomos no anel restantes C. Um ou dois átomos de carbono do anel do grupo heteroarila podem ser substituídos por um grupo carbonila. Os anéis heteroarila preferidos são selecionados do grupo que consiste em pirrolila, pirazolila, imidazolila, triazolila, tetrazolila, oxazolila, oxadiazolila, isoxazolila, tiadiazolila, tiazolila, furanila, tienila, piranila, piridila, pirazinila, pirimidinila, piridazinila, indolila, isoindolila, indazolila, 7-azaindolila, quinolinila, isoquinolinila, cinolinila, pirazolo[1,5-

a]piridila, imidazo[1,2-a]piridila, quinoxalinila, benzofuranila, benzoxazinila, benzo tiazolila, benzo triazolila, cromenila, cromanila, isocromanila, cumarinila, isocumarinila e benzopiranila. Os grupos heteroarila preferidos são selecionados do grupo que consiste em 1H-pirazol-3-ila, tiazol-2-ila, [1,2,4]tiadiazol-5-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, piridila, pirazinila e pirimidinila.

O termo "heteroarila" se refere a um radical aromático mono ou policíclico de 5 a 12 átomos tendo pelo menos um anel aromático contando um, dois ou três heteroátomos no anel selecionados de N, O, e S, sendo os restantes átomos do anel C. Um ou dois átomos de carbono do anel do grupo heteroarila podem ser substituídos com um grupo carbonila.

Conforme empregado no presente documento, o termo "alcóxi inferior" significa o grupo R'-O-, em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado acima. Exemplos de grupos alcóxi inferior são metóxi, etóxi, n-propóxi, isopropóxi, n-butóxi, isobutóxi, sec-butóxi e terc-butóxi, de preferência metóxi e etóxi.

O termo "alcoxialquila inferior" se refere ao grupo -R"-O-R', em que R' significa um grupo alquila inferior conforme definido no presente documento acima e R" significa um grupo alquila inferior tal como metileno, etileno ou propileno. Exemplos de grupos alcoxialquila inferior são metoximetila ou 2-metóxi-etila.

Conforme empregado no presente documento, o termo "halogênio" significa um radical flúor, cloro, bromo ou iodo,

de preferência um radical flúor, cloro ou bromo, sendo mais preferível um radical flúor ou cloro.

O termo "haloalquila inferior" se refere grupos alquila inferior conforme definido acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila inferior grupo é substituído por um átomo de halogênio, de preferência flúor ou cloro, sendo mais preferível flúor. Dentre os grupos alquila inferior halogenados preferidos estão trifluormetila, difluormetila, triflúor etila, 2,2-difluoretila, fluormetila e clorometila, sendo trifluormetila especialmente preferido.

O termo "haloalcóxi inferior" significa grupos alcóxi inferior conforme definidos acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alcóxi inferior é substituído por um átomo de halogênio, de preferência flúor ou cloro, sendo o mais preferível flúor. Dentre os grupos alcóxi inferior halogenados preferidos estão trifluormetóxi, difluormetóxi, fluormetóxi e clorometóxi, sendo trifluormetóxi especialmente preferido.

O termo "hidroxialquila inferior" se refere aos grupos alquila inferior conforme definidos acima em que pelo menos um dos átomos de hidrogênio do grupo alquila inferior grupo é substituído por um grupo hidróxi. Os grupos hidroxialquila inferior preferidos são 2-hidróxi-etila, 2-hidroxipropila, 2-hidroxibutila, 1,2-diidroxietila, 2,3-diidroxipropila, 2-hidróxi-2-metilpropila, 3-hidróxi-2,2-dimetilpropil e os grupos especificamente exemplificados aqui. São especialmente preferidos 2-hidróxi-2-metil-propila, 2,3-diidroxipropila e 1,2-diidroxietila.

O termo "carboxila" significa o grupo -COOH, ao passo que o termo "amino carbonila" se refere ao grupo -CO-NH_2.

O termo "alcoxicarbonila inferior" se refere ao grupo -CO-OR' em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado dado anteriormente. Os grupos alcoxicarbonila inferior preferidos são metoxicarbonila ou etoxicarbonila.

O termo "amino carbonilalquila inferior" se refere a um grupo -R"-CO-NH_2, em que R" significa um grupo alquila inferior tal como metileno, etileno ou propileno.

"Alcoxicarbonilamino inferior" se refere a um grupo -NH-CO-OR', em que R' é alquila inferior.

O termo "alqueniloxicarbonila inferior" se refere a um grupo -CO-OR*, em que R* é um grupo alquenila inferior. Um grupo alqueniloxicarbonila inferior preferido é 2-propen-1-iloxicarbonila ou aliloxi-carbonila.

Conforme empregado no presente documento, o termo "alcanoíla inferior" significa a grupo -CO-R' em que R' é alquila inferior e o termo "alquila inferior" tem o significado já dado. O grupo alcanoíla inferior preferido é acetila.

Os compostos da fórmula I podem ter um ou mais átomos de carbono assimétricos e podem existir na forma de enantiômeros oticamente puros, misturas de enantiômeros tais como, por exemplo, racematos, diastereoisômeros oticamente puros, misturas de diastereoisômeros, racematos diastereoisoméricos, ou misturas de racematos diastereoisoméricos. As formas oticamente ativas podem ser obtidas, por exemplo, por resolução dos racematos, por

síntese assimétrica ou por cromatografia assimétrica (cromatografia com um absorvente quiral ou eluente). A invenção abrange todas estas formas.

Conforme empregado no presente documento, o termo "sal farmaceuticamente aceitável" significa qualquer sal farmaceuticamente aceitável do composto da fórmula (I). Os sais podem ser preparados a partir de ácidos e bases não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis incluindo ácidos e bases inorgânicos e orgânicos. ais sais incluem, por exemplo, acético, benzeno-sulfônico, benzoico, canforsulfônico, cítrico, eteno-sulfônico, dicloro-acético, fórmico, fumárico, glicônico, glutâmico, hipúrico, bromídrico, clorídrico, isotiônico, lático, maleico, málico, mandélico, metano-sulfônico, múcico, nítrico, oxálico, pamoico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, oxálico, β-tolueno-sulfônico e semelhantes. São especialmente preferidos são os ácidos fumárico, clorídrico, bromídrico, fosfórico, succínico, sulfúrico e metano-sulfônico. Sais básicos aceitáveis incluem sais de metais alcalinos (tais como sódio, potássio, por exemplo), de metais alcalino-terrosos (tais como cálcio, magnésio, por exemplo) e sais de alumínio.

Na prática do método da presente invenção, uma quantidade eficaz de qualquer um dos compostos da presente invenção ou uma combinação de qualquer dos compostos da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, é administrada através de qualquer um dos métodos usuais e aceitáveis conhecidos na técnica, separadamente ou em combinação. Os compostos ou composições, portanto, podem ser administrados via oral (por exemplo, na cavidade bucal), sublingual, parenteral (por exemplo, via intramuscular,

intravenosa, ou subcutânea), retal (por exemplo, com supositórios ou lavagens), transdermal (por exemplo, eletroporação dérmica) ou por inalação (por exemplo, via aerossol), e na forma de dosagens sólidas, líquidas ou gasosas, incluindo-se comprimidos e suspensões. A administração pode ser conduzida em uma única forma de dosagem unitária com terapia contínua ou em uma terapia de dose única à escolha. A composição terapêutica pode ainda estar na forma de emulsão oleosa ou dispersão associada a um sal lipofílico, como ácido pamóico, ou na forma de uma composição biodegradável de liberação prolongada para administração subcutânea ou intramuscular.

Veículos farmacêuticos úteis para a preparação das presentes composições podem estar na forma de sólidos, líquidos ou gases. Desse modo, as composições podem assumir a forma de comprimidos, pílulas, cápsulas, supositórios, pós, formulações revestidas entericamente ou outras formulações protegidas (por exemplo, aglutinadas em resinas de troca iônica ou embaladas em vesículas lipoproteicas), formulações de liberação prolongada, soluções, suspensões, elixires, aerossóis e similares. O veículo pode ser selecionado dentre diversos óleos, incluindo-se os de fontes do petróleo, animal, vegetal ou sintético, por exemplo, óleo de amendoim, óleo de soja, óleo mineral, óleo de sésamo e similares. Água, solução salina, dextrose aquosa, e glicóis constituem veículos líquidos preferenciais, em particular (quando isotônicos junto ao sangue) para soluções injetáveis. Por exemplo, formulações para administração intravenosa compreendem soluções aquosas estéreis do ingrediente(s) ativo(s) que são preparadas pela dissolução do ingrediente(s)

ativo sólido em água para produzir uma solução aquosa, e tornar a solução estéril. Excipientes farmacêuticos aceitáveis incluem amido, celulose, talco, glicose, lactose, talco, gelatina, malte, arroz, farinha, giz, sílica, estearato de magnésio, estearato de sódio, monoestearato de glicerol, cloreto de sódio, leite desnatado, glicerol, propileno glicol, água, etanol e similares. As composições podem ser submetidas a aditivos farmacêuticos convencionais, tais como conservantes, agentes estabilizadores, agentes emulsificantes ou umectantes, sais para ajuste da pressão osmótica, tampões e similares. Veículos farmacêuticos apropriados e sua formulação estão descritos em *Remington's Pharmaceutical Sciences* por E. W. Martin. Essas composições, em qualquer circunstância, conterão uma quantidade eficaz do composto ativo junto com um veículo apropriado, de modo a preparar a forma de dosagem apropriada para uma administração adequada ao recipiente.

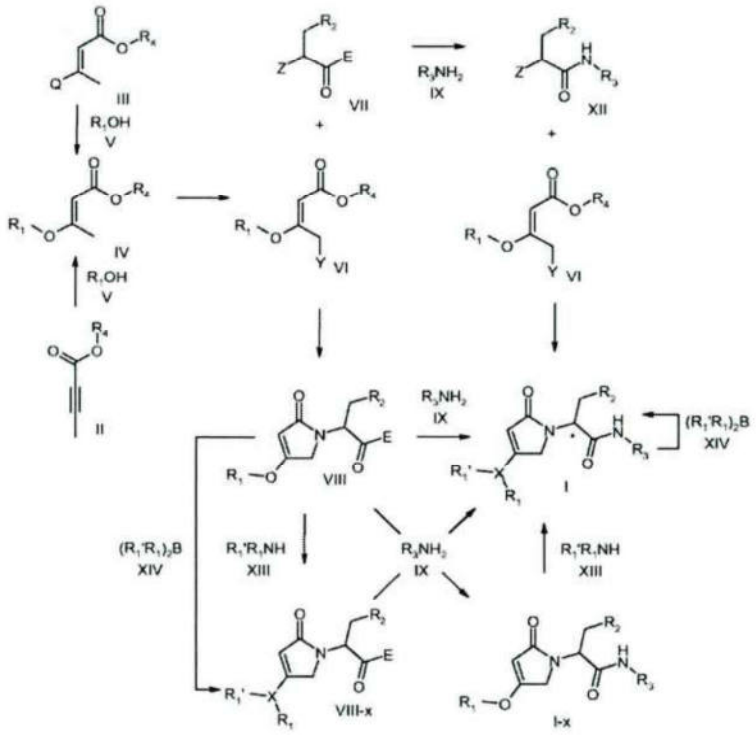
A dose de um composto da presente invenção depende de uma série de fatores, como, por exemplo, o modo de administração, a idade e o peso corporal do indivíduo e a condição do indivíduo a ser tratado, e finalmente, será decidida pelo médico ou veterinário que o atende. Essa quantidade do composto ativo, conforme determinada pelo médico ou veterinário que o atende é aqui denominada, e nas reivindicações, como uma "quantidade terapeuticamente eficaz". Por exemplo, a dose de um composto da presente invenção está tipicamente na faixa de cerca de 1 a cerca de 1000 mg por dia. De preferência, a quantidade terapeuticamente eficaz está em uma quantidade de cerca de 1 mg a cerca de 500 mg por dia.

Será desejável que os compostos da fórmula geral I nesta invenção possam ser derivados em grupos funcionais que forneçam derivados capazes de reconversão ao composto matriz *in vivo*. Derivados lábeis metabolicamente e fisiologicamente aceitáveis, que sejam capazes de produzir os compostos matrizes da fórmula geral I *in vivo* também estão inseridos no escopo da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser preparados com materiais de partida comercialmente disponíveis e utilizando procedimentos e técnicas sintéticas em geral reconhecidos pelos indivíduos versados na técnica. Substâncias químicas podem ser adquiridas de empresas como, por exemplo, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR e Lancaster. Equipamentos e suprimentos de cromatografia podem ser adquiridos de empresas como, por exemplo, AnaLogix, Inc, Burlington, WI; Biotage AB, Charlottesville, VA; Analytical Sales and Services, Inc., Pompton Plains, NJ; Teledyne Isco, Lincoln, NE; VWR International, Bridgeport, NJ; Varian Inc., Palo Alto, CA, e Multigram II Mettler Toledo Instrument Newark, DE. Colunas Biotage, ISCO e Analogix são colunas em gel de sílica pré-embaladas usadas na cromatografia padrão.

Os compostos da fórmula I podem ser preparados pelo Esquema de Reação Geral adiante:

ESQUEMA DE REAÇÃO GERAL



Os compostos da fórmula IV, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é um grupo arila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos de hidrogênio, halo, alquila, flúoralquila e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula II, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila com compostos da fórmula V, onde R_1 é um grupo arila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos hidrogênio, halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses

elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, 3-cloro-2,6-difluor-fenila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, sob condições básicas, como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno em tetrahidrofurano sob refluxo (*J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 479) ou *t*-butóxido de potássio em tetrahidrofurano.

Os compostos da fórmula IV, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é um grupo heteroarila, por exemplo, não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos hidrogênio, halo, alquila, flúor e perfluor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, um grupo 3-piridila, 8-quinolila, 5-isoquinolila, ou 5-quinolila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula II, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, com compostos da fórmula V, onde R_1 é um grupo heteroarila, por exemplo, não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos halo, alquila, flúor e perfluoro alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, um grupo 3-piridila, 8-quinolila, 5-isoquinolila, ou 5-quinolila sob condições básicas, como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno em tetrahidrofurano sob refluxo (sob condições similares às descritas em *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 479).

Os compostos da fórmula IV, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é um grupo alquila, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, um grupo (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metila, podem ser

preparados através do tratamento dos compostos da fórmula II, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, com compostos da fórmula V, onde R_1 é um grupo alquila, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, um grupo (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metila sob condições básicas, como 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno em tetrahidrofurano sob refluxo (sob condições similares às descritas em *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 479) ou tributilfosfina em tetrahidrofurano (sob condições similares às descritas em *Tetraedron* **1998**, 54, 637).

Os compostos da fórmula II, onde R_4 é metila ou etila, estão comercialmente disponíveis.

Como alternativa, os compostos da fórmula IV, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é em grupo arila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos hidrogênio, halo, alquila, flúor e perfluor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é halo, por exemplo, cloro, com sais metálicos alcalinos, por exemplo, sódio ou potássio, de compostos da fórmula V. Os sais de alcóxido dos compostos da fórmula V podem ser preparados em uma etapa separada dos compostos da fórmula V utilizando qualquer método de desprotonação convencional de um grupo hidroxila fenólico com uma base apropriada. Como alternativa, os compostos da fórmula IV

podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III e compostos da fórmula V com um metal alcalino, tais como sódio, dissolvido em um álcool, como etanol (*J. Pharm. Sci.* **1964**, 53, 902).

Como alternativa, os compostos da fórmula IV, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é um grupo heteroarila, por exemplo, não substituído ou substituído por um, dois ou três grupos halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, um grupo 3-piridila, 8-quinolila, 5-isoquinolial, ou 5-quinolila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III, onde R_4 é alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é halo, por exemplo, cloro, com sais metálicos alcalinos, por exemplo, sódio ou potássio, dos compostos da fórmula V. Sais dos compostos da fórmula V podem ser preparados a partir de compostos da fórmula V utilizando qualquer método de desprotonação convencional de um grupo hidroxila fenólico. Como alternativa, os compostos da fórmula IV podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III e compostos da fórmula V com um metal alcalino, como sódio, dissolvidos em um álcool, como etanol (sob condições similares às descritas em *J. Pharm. Sci.* 1964, 53, 902).

Como alternativa, os compostos da fórmula IV, onde R_4 é alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é um grupo alquila, cicloalquila ou heterocíclico, podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é halo, por exemplo, cloro, com os sais metálicos

alcalinos, por exemplo, de sódio ou potássio, dos compostos da fórmula V. Sais dos compostos da fórmula V podem ser preparados a partir de compostos da fórmula V utilizando qualquer método de desprotonação convencional de um álcool. Como alternativa, os compostos da fórmula IV podem ser preparados através do tratamento dos compostos da fórmula III e compostos da fórmula V com um metal alcalino, como sódio, dissolvidos em um álcool, como etanol (sob condições similares às descritas em *J. Pharm. Sci.* **1964**, 53, 902-905).

Os compostos da fórmula III, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é halo, por exemplo, cloro, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula III, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é hidroxila, conforme extraída ou na forma tautomérica ceto, através de qualquer método convencional de formação de um haleto de vinila a partir de um composto ceto, como o tratamento com pentacloreto de fósforo em dietil éter (sob condições similares às descritas em *Synth. Commun.* **1981**, 11, 419; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1136; *Arch. Pharm.* (Weinheim, Alemanha). **1977**, 310, 522).

Os compostos da fórmula III, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, e Q é hidroxila, conforme extraída ou na forma tautomérica ceto, estão comercialmente disponíveis.

Os compostos da fórmula V, onde R_1 é um grupo arila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados usando métodos convencionais (sob condições similares às descritas

em *Chemistry of Phenols* **2003**, 1 395; *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* **2000**, 16, 2529 e referências citadas naquele documento). Por exemplo, os compostos da fórmula V adiante estão comercialmente disponíveis: fenol, 2-cloro-3-metóxi-fenol, 2-metóxi-fenol, 3-metóxi-fenol, 4-metóxi-fenol, 2-triflúormetil-fenol, 3- triflúormetil-fenol, 4-triflúormetil-fenol, (2-hidróxi-fenil)-pirrolidina-1-il-metanona, 2-ciclohexilfenol, 2-ciclopentilfenol, 2-fenilfenol, 1-naftol, 5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol, 2'-hidroxiacetofenona, 2-hidroxibenzonitrila, *o*-cresol, 3-flúorfenol, 2-flúorfenol, 2,3-diflúorfenol, 2,4-diflúorfenol, 2,5-diflúorfenol, 2,6-diflúorfenol, 2-(metilsulfonil)fenol, 3-fenoxifenol, 3-hidróxi-2-metilpiridina, 2-(1-pirrolidino)fenol, 2-(1-piperidino)fenol, 2-(4-morfolino)fenol, 3-hidroxipiridina, 8-hidroxiquinolina, 5-hidroxiisoquinolina, e 5-hidroxiquinolina. Fenóis podem ainda ser preparados a partir de ácidos aril borônicos através do tratamento com peróxido de hidrogênio (sob condições similares às descritas em *Liquid Crystals*, **2007**, 34, 489). Grupos funcionais em fenóis podem ser manipulados antes das reações com os compostos da fórmula II ou III. Fenóis com cadeias laterais contendo a funcionalidade éster podem ser convertidos em fenóis com cadeias laterais contendo funcionalidade álcool através da redução do éster, ou adição dos reagentes de Grignard em condições padronizadas. Fenóis com cadeias laterais contendo a funcionalidade α-hidróxi ácido podem ser convertidos em dióis ou dióis protegidos usando condições padronizadas. O grupo hidroxila fenólico pode requerer proteção/desproteção durante essas modificações. Benzooxazol-4-óis podem ser

preparados através das anilinas 2-hidróxi substituídas pelo tratamento com alquil ortoformatos ou ortoacetatos.

Os compostos da fórmula VI, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, Y é halo, por exemplo, bromo e R_1 é um grupo arila ou heteroarila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos hidrogênio, halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos correspondentes da fórmula IV com quaisquer condições de halogenação alílica adequadas, como peróxido de *N*-bromosuccinimida/benzoila no refluxo de tetracloreto de carbono (sob condições similares às descritas em *Tetraedron Lett.* **1986**, 27, 5285; *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* **1987**, 717) ou *N*-bromosuccinimida/2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrila) em diclorometano (sob condições similares às descritas em *J. Het. Chem.* **1986**, 23, 813).

Os compostos da fórmula VI, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, Y é halo, por exemplo, bromo, e R_1 é um grupo alquila, cicloalquila ou heterocíclico, podem ser preparados através do tratamento dos compostos correspondentes da fórmula IV com quaisquer condições de halogenação alílica adequadas como peróxido de *N*-bromosuccinimida/benzoila no refluxo de tetracloreto de carbono (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*

Lett. **1986**, 27, 5285; *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* **1987**, 717).

Se o objetivo for produzir um composto da fórmula VIII, onde E é alcóxi inferior, R_2 é uma alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_1 é uma alquila, cicloalquila ou heterocíclica, esse composto pode ser produzido a partir do composto correspondente da fórmula VII, onde Z é amino e o composto correspondente da fórmula VI, onde R_4 é uma alquila inferior, Y é *t*-butil-dimetil-silaniloxi e R_1 é alquila, cicloalquila ou heterocíclica (sob condições similares às descritas em *Synthesis*, **2002**, 869). Os compostos da fórmula VI, onde R_4 é uma alquila inferior, Y é *t*-butil-dimetil-silaniloxi e R_1 é alquila, cicloalquila ou heterocíclica, tais compostos podem ser preparados sob condições similares às descritas em *Synthesis*, 2002, 869.

Os compostos da fórmula VIII, onde E é uma alquila inferior ou benziloxi, por exemplo, metoxi, etoxi, benziloxi ou *t*-butoxi, R_1 é um grupo arila ou heteroarila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos hidrogênio, halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluroalcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica, arila ou heteroarila, não

substituída ou substituída pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos correspondentes da fórmula VI, onde R_4 é uma alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, Y é halo, por exemplo, bromo, com compostos correspondentes da fórmula VII, onde Z é amino, E é um benziloxi ou alquiloxi inferior, por exemplo, metoxila, etoxi, benziloxi ou *t*-butoxi sob condições básicas de condensação como uma base de amina orgânica, seguido de aquecimento (sob condições similares às descritas em *Org. Lett.* **2003**, 5, 4341; *Tetraedron Lett.* **1986**, 27, 5285; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetraedron Lett.* **2007**, 48, 2819; *Tetraedron Lett.* **2005**, 46, 525) ou irradiação de microondas. Como alternativa, os compostos da fórmula VI pode ser tratados com compostos da fórmula VII, onde Z é um cloridrato de amino sob condições básicas, como bicarbonato de sódio em etanol com a remoção azeotrópica de água, seguido de aquecimento com ácido acético (as condições do ácido acético são similares àquelas descritas *em Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 1628).

Os compostos da fórmula VIII, onde E é benziloxi ou alquiloxi inferior, por exemplo, metoxila, etoxi, benziloxi ou *t*-butoxi, R_1 é alquila, cicloalquila ou heterocíclica e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila,

ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, podem ser preparados através do tratamento dos compostos correspondentes da fórmula VI, onde R_4 é alquila inferior, por exemplo, metila ou etila, Y é halo, por exemplo, cloro, e R_1 é uma alquila, cicloalquila ou heterocíclica com compostos correspondentes da fórmula VII, onde Z é amino, E é benziloxi ou alquiloxi inferior, por exemplo, metoxila, etoxi, benziloxi ou *t*-butoxi sob condições básicas de condensação, como uma base de amina orgânica, seguido de aquecimento (sob condições similares às descritas em *Org. Lett.* **2003**, 5, 4341; *Tetraedron Lett.***1986**, 27, 5285; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetraedron Lett.* **2007**, 48, 2819; *Tetraedron Lett.* **2005**, 46, 525) ou irradiação de microondas.

Os compostos da fórmula VIII, onde E é hidroxila, R_1 é um grupo alquila, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, metila ou etila, e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclica ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, podem ser preparados por hidrólise dos compostos da fórmula VIII, onde E é benziloxi ou alquiloxi inferior, por exemplo, metoxi, etoxi, benziloxi ou *t*-butoxi, sob condições padronizadas conhecidas por um indivíduo versado na técnica (vide, por exemplo, Greene, T. *W. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Nova York, 1991).

Os compostos da fórmula V, onde R_1 é um grupo alquila, alquila substituída, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, benzila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, metila, propila, ou tetrahidro-piran-4-ila, estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados através de qualquer método convencional destinado à produção de álcool. Por exemplo, alcoóis podem ser prontamente sintetizados a partir de compostos carbonila, olefinas ou haletos de alquila por meio de procedimentos padronizados. Os compostos da fórmula V dotados de grupos funcionais que tipicamente necessitam de transformação, conversão ou proteção podem ser transformados, convertidos ou desprotegidos para a funcionalidade desejada usando métodos convencionais em um tempo apropriado durante a síntese (vide, por exemplo, Greene, T. *W. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Nova York, 1991).

Os compostos da fórmula VI, onde R_1 e R_4 são metila, ou R_1 e R_4 são etila, e Y é cloreto, estão comercialmente disponíveis.

Os compostos da fórmula VIII, onde E é um alcóxi inferior, por exemplo, metóxi ou etoxi, R_1 é um grupo alquila, alquila substituída, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, benzila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, metila, propila, ou tetrahidro-piran-4-ila, e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi,

tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4- ila, podem ser preparados através do tratamento do precursor correspondente da fórmula VIII, onde E é um alcóxi inferior, por exemplo, metóxi ou etoxi, e R_1 é metila, com compostos da fórmula V, onde R_1 é um, grupo alquila, alquila substituída, cicloalquila, ou heterocíclico, por exemplo, benzila, ciclobutila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, metila, propila, ou tetrahidro-piran-4-ila, sob condições ácidas térmicas de duas etapas. Os compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é metila, por meio de hidrólise ácida (sob condições similares às descritas no documento EP 252363). Os compostos da fórmula VIII, onde R_1 é alquila, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, através de tratamento com compostos da fórmula V sob condições ácidas. Como alternativa, essas duas etapas podem ser executadas sem o isolamento de compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* 2008, **73**, 2345; EP 252363).

Os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1 é H, R_1' está ausente, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila pode ser mono ou dissubstituída pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser produzidos a partir de compostos correspondentes da fórmula VIII, onde E é hidroxila, e R_1 é H, e compostos da fórmula IX através de

qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2005**, 61, 10827). Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituído e substituídos. O composto da fórmula VIII, onde E é hidroxila e R_1 é H, pode ser produzido a partir de um composto precursor, onde R_1 é metila e E é um alcóxi inferior sob condições térmicas ácidas, seguido de hidrólise do éster resultante.

Os compostos da fórmula I onde X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila substituído ou não substituídos que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser produzidos a partir de compostos correspondentes da fórmula I-x e R_1 é metila através do tratamento com compostos correspondentes da fórmula XIII, onde R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, sob condições ácidas térmicas de duas etapas. Os compostos da fórmula I-x, onde R_1 é hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula I-x, onde R_1 é metila, por meio de hidrólise ácida (sob condições similares às descritas no documento EP 252363). Os compostos

da fórmula I, onde X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula I-x, onde R_1 é hidrogênio, através do tratamento com compostos da fórmula XIII sob condições ácidas (sob condições similares às descritas em *Org. Lett.* **2003**, 5, 4341-4344). Os compostos da fórmula XIII, onde R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, estão comercialmente disponíveis ou são prontamente preparados com o uso de métodos convencionais. Se os compostos da fórmula I forem uma mistura de enantiômeros ou diastereômeros, as técnicas de cromatografia apropriadas, como a cromatografia fluida supercrítica, podem ser utilizadas para produzir os compostos da fórmula I quiralmente puros ou enriquecidos. Os citados grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é um grupo alquila, cicloalquila, ou heterocíclico, podem ser produzidos a partir de compostos da fórmula VIII, onde E é OH e os compostos da fórmula IX, onde R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja estão comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser elaborados com o uso de qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2005**, 61, 10827). Se os compostos da fórmula I forem uma mistura de enantiômeros ou

diastereômeros, técnicas de cromatografia apropriadas, como cromatografia fluida supercrítica, podem ser utilizadas para produzir os compostos da fórmula I quiralmente puros ou quiralmente enriquecidos. Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é um grupo arila ou heteroarila, podem ser produzidos a partir de compostos da fórmula VIII ou VIII-x, onde E é OH e os compostos da fórmula IX, onde R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser elaborados com o uso de qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2005**, 61, 10827). Como alternativa, esta transformação pode ser realizada utilizando anidrido cíclico de ácido 1-propanofosfônico como reagente (*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2648). Se os compostos da fórmula I forem uma mistura de enantiômeros ou diastereômeros, técnicas de cromatografia apropriadas, como cromatografia fluida supercrítica, podem ser utilizadas para produzir os compostos da fórmula I quiralmente puros ou quiralmente enriquecidos. Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é cicloalquila ou alquila inferior, por exemplo,

isopropila, n-propila e (S)-1-metóxi-propila, podem ser alternativamente preparados a partir dos compostos da fórmula I, onde R_1 é metila através do tratamento com compostos da fórmula V, onde R_1 é alquila inferior, por exemplo, isopropila, n-propila e (S)-1-metóxi-propila, com os grupos R_2 e R_3 conforme acima, sob condições termais ácidas de duas etapas. Os compostos da fórmula I-x, onde R_1 é hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula I-x, onde R_1 é metila, por meio de hidrólise ácida (sob condições similares às descritas no documento EP 252363). Os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é cicloalquila ou alquila inferior, por exemplo, isopropila, n-propila e (S)-1-metóxi-propila, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula I-x, onde R_1 é hidrogênio, através do tratamento com os compostos da fórmula V sob condições ácidas. Como alternativa, essas duas etapas podem ser executadas sem isolamento dos compostos da fórmula I-x, onde R_1 é hidrogênio (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2345; EP 252363).

Os compostos da fórmula I onde X é O, R_1 é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1' está ausente, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser opcionalmente produzidos a partir dos compostos correspondentes da fórmula XII, onde Z é um grupo amino, através do tratamento com compostos

correspondentes da fórmula VI, onde Y é halo, por exemplo, bromo, como uma base de amina orgânica seguido de aquecimento (sob condições similares às descritas em *Org. Lett.* **2003**, 5, 4341; *Tetraedron Lett.* **1986**, 27, 5285; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3222; *Synlett* **2004**, 247; *Tetraedron Lett.* 2007, 48, 2819; *Tetraedron Lett.* **2005**, 46, 525) ou irradiação de microondas. Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula XII, onde Z é amino, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídos pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser produzidos a partir de compostos correspondentes da fórmula VII, onde Z é um amino protegido, como *t*-butoxicarbonila, E é hidroxila, e a fórmula IX usa qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2005**, 61, 10827) seguido de desproteção do nitrogênio amino usando condições padronizadas, como o tratamento com ácido. Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula I-x, onde R_1 é metila, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído, que esteja comercialmente disponíveis ou reconhecido na literatura, podem ser produzidos a partir de compostos correspondentes da fórmula VIII, onde R_1 é metila e E é OH e a fórmula IX usando qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, 2005, 61, 10827). Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula I, onde X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde a dita alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído, que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser opcionalmente produzidos a partir de compostos correspondentes da fórmula VIII-x, onde E é hidroxila, X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila e compostos correspondentes da fórmula IX, usando

qualquer meio convencional para formar uma ligação amida entre um ácido carboxílico e uma amina (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2005**, 61, 10827-10852). Os ditos grupos heteroarilas podem incluir, por exemplo, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila não substituídos e substituídos.

Os compostos da fórmula VIII-x, onde E é um alcóxi inferior, por exemplo, metóxi ou etoxi, onde X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico ou arila, onde as ditas alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico e arila, podem ser mono ou dissubstituídas pelos grupos hidrogênio, halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, podem ser preparados através do tratamento do composto correspondente da fórmula VIII, onde E é alcóxi inferior, por exemplo, metóxi ou etoxi, e R_1 é metila, com compostos da fórmula XIII, onde R_1' é alquila, por exemplo, metila ou etila, cicloalquila, arila ou heteroarila, e R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, sob condições ácidas térmicas de duas etapas. Os compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é metila, por meio de hidrólise ácida (sob condições similares às descritas no documento EP 252363). Os compostos da fórmula VIII-x, onde X é N, R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou

heteroarila, R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, através do tratamento com compostos da fórmula XIII sob condições ácidas (sob condições similares àquelas descritas *Org. Lett.* **2003**, 5, 4341). Os compostos da fórmula XIII, onde R_1' é alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, por exemplo, metila ou etila, e R_1 é H, alquila, cicloalquila, arila ou heteroarila, estão comercialmente disponíveis ou são prontamente preparados usando métodos convencionais. Os compostos da fórmula VIII-x, onde E é OH, podem ser produzidos a partir dos compostos correspondentes da fórmula VIII-x, onde E é alcóxi inferior, via hidrólise.

Como alternativa, os compostos da fórmula VIII-x, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é um grupo arila ou heteroarila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, (R)-2-metóxi-1-metil-etila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico, arila ou heteroarila, não substituídos ou substituídos pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, podem ser preparados pelo acoplamento direto dos compostos

correspondentes da fórmula V nos compostos da fórmula VIII-x, onde X é boro, e R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel e E é um grupo alcóxi sob condições básicas catalisadas através do ácido cúprico (sob condições similares às descritas em *Tetraedron Lett.* **1998**, 39, 2933; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5087). Os compostos correspondentes da fórmula VIII-x, onde X é boro e R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel e E é um grupo alcoxi, podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula VIII, onde R_1 é trifluormetanossulfonila, através do tratamento dos compostos da fórmula XIV, onde R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel (sob condições similares às descritas em *J. Organometallic Chem.* **2003**, 687, 284). Os compostos correspondentes da fórmula VIII, onde R_1 é triflúormetanossulfonila, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, através do tratamento com base e anidrido tríflico (sob condições similares às descritas em *Synthesis* **2007**, 15, 2317). Os compostos correspondentes da fórmula VIII, onde R_1 é hidrogênio, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula VIII, onde R_1 é alquila inferior, por exemplo, metila, usando condições térmicas ácidas (sob condições similares às descritas no documento CN 101121688; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4010).

Como alternativa, os compostos da fórmula I, onde X é O, R_1' está ausente, R_1 é um grupo arila ou heteroarila, por exemplo, substituído por um, dois ou três grupos halo, alquila, flúor e perflúor alquila, alcóxi, ou perfluoralcóxi ou combinações desses elementos, por exemplo, 2,3-dicloro-

fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila, 2,6-diflúor-fenila, (R)-2-metóxi-1-metil-etila, 3-cloro-2,6-diflúor-fenila, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila, 2-cloro-3-metóxi-fenila, 2-cloro-6-flúor-fenila, 2-etóxi-fenila, 2-metóxi-fenila, ou 2-triflúormetil-fenila, e R_2 é alquila, alquila ramificada, cicloalquila, heterocíclico, arila ou heteroarila, não substituídos ou substituídos pelos grupos halo, alquila, hidroxi, alcóxi, ou ceto, por exemplo, 2,6-dicloro-fenila, 2,6-diflúor-fenila, ciclohexila, ciclopentila, isopropila, fenila, *t*-butoxi, tetrahidro-furan-2-ila, tetrahidro-piran-2-ila, ou tetrahidro-piran-4-ila, e R_2 e R_3 são conforme acima, podem ser preparados pelo acoplamento direto dos compostos correspondentes da fórmula V nos compostos correspondentes da fórmula I, onde X é boro, e R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel sob condições básicas, catalisados através do ácido cúprico (sob condições similares às descritas em *Tetraedron Lett.* **1998**, 39, 2933; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5087). Os compostos correspondentes da fórmula I, onde X é boro e R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel, e R_3 é qualquer grupo heteroarila não substituído ou substituído que esteja comercialmente disponível ou reconhecido na literatura, podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula I, onde X é O, R_1 é H, R_1' está ausente através do tratamento dos compostos da fórmula XIV, onde R_1' e R_1 são alcóxi, individualmente ou juntos, para formar um anel (sob condições similares às descritas em *J. Organometallic Chem.* **2003**, 687, 284). Os compostos correspondentes da fórmula I, onde R_1 é trifluormetanossulfonila e R_1' está ausente, podem ser

preparados a partir dos compostos da fórmula I, onde R_1 é hidrogênio e R_1' está ausente através do tratamento com base e anidrido tríflico (sob condições similares às descritas em *Synthesis* **2007**, 15, 2317). Os compostos correspondentes da fórmula I, onde R_1 é hidrogênio e R_1' está ausente, podem ser preparados a partir dos compostos da fórmula I, onde R_1 é alquila inferior, por exemplo, metila, e R_1' está ausente, usando condições térmicas ácidas (sob condições similares às descritas no documento CN 101121688; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4010). Exemplos dos grupos heteroarilas incluem 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-il e [1,2,4]tiadiazol-5-ila.

Os compostos da fórmula I, onde R_3 é alquilcarbamoíla, podem ser preparados a partir dos compostos correspondentes da fórmula VIII, onde E é alcóxi inferior, por exemplo, metóxi ou etoxi, através do tratamento com N-alquiluréias, por exemplo, N-metil uréia, na presença de metóxido de magnésio (sob condições similares às descritas no documento US6528543).

Os compostos da fórmula I ou fórmula I-x dotados de grupos funcionais, que talvez necessitem de transformação, conversão ou proteção, podem ser transformados, convertidos ou protegidos para a funcionalidade desejada usando métodos convencionais em uma etapa intermediária apropriada ou após a etapa de acoplamento de amida da síntese (sob condições similares às descritas por Greene, T. *W. Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Nova York, 1991). Tais conversões podem incluir a saponificação de um éster em um ácido ou álcool sob condições básicas, remoção de acetais ou cetais usados para resultar em aldeídos, cetonas ou dióis,

remoção de um grupo protetor silila de um álcool, conversão de um ácido em uma amida, conversão de uma olefina em um álcool, diol, aldeído, ácido ou éster ou remoção de um grupo protetor de uma amina nitrogênio. Os alcoóis podem ser convertidos em grupos de saída como haletos, mesilatos ou tosilatos e então deslocados com nucleófilos, como aminas, alcoóis ou tióis. Essas conversões também incluem a desalogenação de mono-, di- e trihaletos benzílicos (sob condições similares às descritas em *J. Amer. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12656; *Synlett* **2001**, 4, 485; *Russian J. Org. Chem.* (Tradução) **2000**, 36, 1488; *Chem. Ber.* **1959**, 92 1700) hidrogenação de alcenos e alcinos ou acoplamento de triflatos ou haletos de arila em parceiros de acoplamento alquila ou arila, como, sem caráter restritivo, ácidos bóricos, aminas, alcinos, haletos de alquila ou vinila (sob condições similares às descritas em *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2007**, 10, 672; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5318; *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4166; *Chem. Rev* **2007**, 107, 874; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 133). Ainda, se os compostos da fórmula I ou fórmula I-x forem uma mistura de enantiômeros ou diastereômeros, técnicas de cromatografia apropriadas, como cromatografia fluida supercrítica, podem ser utilizadas para produzir os compostos da fórmula I ou fórmula I-x quiralmente puros ou quiralmente enriquecidos.

Os compostos da fórmula VII, onde Z é um grupo amino e E é hidroxila, são ácidos amino, estando uma série deles disponíveis a partir de fontes comerciais. Diversos ácidos amino naturais e não naturais estão comercialmente disponíveis ou prontamente disponíveis através de inúmeros métodos relatados na literatura (sob condições similares às

descritas por D. J. Ager, no *Handbook of chiral Chemicals*, 2ª edição, p 11-30, CRC Press). Dentre esses métodos estão a hidrogenação assimétrica de enamidas (sob condições similares às descritas em Ager, D.J., Laneman, S. A., *The Synthesis of Unnatural Amino Acids*, em *Asymmetic Catalysis on Industrial Scale*, Blaser, H.-U., Schmidt, E., Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, p 23), métodos de indução assimétrica derivados de auxiliares quirais (sob condições similares às descritas em *Pure and App. Chem.* **1983**,55, 1799; *Tetraedron*, **1988**, 44, 5541; *J. Amer. Chem. Soc*, **1990**, 112, 4011); métodos assimétricos usando alquilações catalisadas de transferência de fase quiral (sob condições similares às descritas em *Ace. Chem. Research* **2004**, 37, 506); condensação dos aldeídos correspondentes com derivados de fosfonato de glicina, glicina, ou glicina protegida seguido de hidrogenação (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4511; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5433; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5840); e alquilação de diésteres de ácido 2-(acetilamino)-propanodióico com reagentes de alquilação apropriados seguido de resolução enzimática ou descarboxilação (sob condições similares às descritas em *Chemistry & Biology*, **2006**, 13, 607; *Ace. Chem. Research* **2004**, 37, 506 e referências citadas naquele documento); pela alquilação de alquil ésteres de ácido (benzhidrilideno-amino)-acético com derivados de haletos, triflato, tosilato ou mesilato e os derivados do benzidrilideno resultante podem ser convertidos em ácidos amino com o uso de procedimentos padronizados (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*; **2006** 49, 6074). Os derivados de haletos, triflatos, tosilatos ou mesilatos podem ser preparados a partir dos alcoóis correspondentes usando

quaisquer condições conhecidas para conversão de um álcool em um haleto, triflato, tosilato ou mesilato. Aldeídos podem ser preparados pela oxidação dos alcoóis correspondentes em condições padronizadas, ou pela redução dos ácidos, ésteres ou amidas Weinreb correspondentes em condições padronizadas. Os alcoóis podem ser adquiridos ou preparados a partir dos ácidos, ésteres, ou aldeídos correspondentes usando quaisquer condições conhecidas para a preparação de um álcool. Usando esses métodos, os compostos da fórmula VII, onde R_2 é um grupo alquila, cicloalquila, heterocíclico, arila ou heteroarila, podem ser preparados.

Os ácidos amino de alquila e cicloalquila, tais como, ciclopentil alanina, ciclohexil alanina e ciclobutil alanina, estão comercialmente disponíveis ou estão prontamente disponíveis a partir dos haletos ou tosilatos ou mesilatos correspondentes através dos métodos gerais descritos acima. Do mesmo modo, ácidos amino contendo arila e heteroarila estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados a partir de prontamente acessíveis a partir de metil haletos de arila ou heteroarila, usando os métodos padronizados já descritos. Ácidos amino tais como, 2,6-diflúorfenil alanina, 2-tienil alanina, ácido 2-amino-3-isoxazol-5-il-propiônico podem ser preparados. Diversas leucinas substituídas por flúor e cloro, por exemplo, ácido 2-amino-4-flúor-4-metil-pentanóico, ácido 2-amino-4-cloro-4-metil-pentanóico, ácido 2-amino-5,5,5-triflúor-4-metil-pentanóico, ácido 2-amino-4,4-diflúor-butírico e ácido 2-amino-4,4- dicloro-butírico estão prontamente acessíveis a partir de métodos conhecidos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *Bioorg. & Med. Chem.*

Lett., **2008**, 923; *Synthesis* **1996**, 12, 1419). Como alternativa, os compostos fluorados podem ser preparados a partir de alcoóis correspondentes, aldeídos ou cetonas pelo tratamento com agentes fluorados, como dietilamino trifluoreto de enxofre (sob condições similares às descritas em *Organic Syn.* **1977**, 57, 50; *Chimia*, **1985**, 55, 134). Por exemplo, o ácido 2-amino-4,4-diflúor-pentanóico pode ser preparado a partir da cetona correspondente, o metil éster de ácido (S)-2-benziloxicarbonilamino-4-oxo-pentanóico (sob condições similares às descritas em WO 2005040142) usando dietilamino trifluoreto de enxofre. Como alternativa, o ácido 2-amino-4,4-diflúor-butírico pode ser preparado pela alquilação de um diéster do ácido 2-(acetilamino)-propanodióico com ácido triflúor-metanossulfônico 2,2-diflúor-etil éster. O ácido triflúor-metanossulfônico 2,2-diflúor-etil éster pode ser preparado segundo descrito na literatura (sob condições similares às descritas no documento WO 9964442). O ácido 2-amino-4-hidróxi-4-metil-pentanóico, leucina hidróxi substituído, pode ser preparado a partir da leucina substituída, através de sua reação com *N*-bromosuccinimida, conforme relatado (sob condições similares às descritas em *Tetraedron Lett.*, **1990**, 31, 7059). Do mesmo modo, ácidos amino flúor-substituídos podem ser obtidos através de métodos conhecidos (sob condições similares às descritas em *Tetraedron*, **2004**, 60, 6711). Sendo necessário uma gem-diflúor cicloalquila, pode ser obtida através dos derivados ceto correspondentes, usando dietilamino trifluoreto de enxofre (sob condições similares às descritas em *Organic Syn.*, **1977**, 57, 50; *Chimia*, **1985**, 55, 134). O metil éster de ácido 2-amino-3-((1R,3S,4R)-3,4-diflúor-

ciclopentil)-propiônico derivado do diflúorciclopentano vicinal pode ser preparado pela reação do aldeído correspondente com um derivado de fosfonato de glicina seguido de hidrogenação (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4511; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5433; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5840). O aldeído pode ser preparado a partir do álcool correspondente usando qualquer procedimento conhecido para oxidação de um álcool em aldeído, como a oxidação Swern. O álcool correspondente, ((1R,3S,4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-metanol, pode ser preparado sob condições similares às descritas no documento WO2008111473.

Ácidos amino contendo cicloalcanona, por exemplo, ciclopentan-3-ona, podem ser preparados usando o mesilato ou metil tosilato de ciclopentano-3-ona apropriadamente protegidos (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT* WO2003095438; *Pedido Internacional PCT* WO2007115968) resultando na preparação do ácido 2-amino-3-(8,8-dimetil-6,10-dioxa-spiro[4.5]dec-2-il)-propiônico ácido amino protegido através dos métodos gerais de síntese dos ácidos amino descritos acima. Derivados de ácido amino com um anel de pirrolidinona na cadeia lateral, como o ácido 2-amino-3-(2-oxo-pirrolidin-3-il)-propiônico, podem ser preparados usando os relatos da literatura (WO9957135). O ácido amino contendo heterocíclico, ácido 2-amino-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propiônico, está comercialmente disponível, enquanto o análogo correspondente, o ácido 2-amino-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiônico, pode ser preparado usando procedimentos relatados (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT* WO2001005783; *Pedido Internacional PCT* WO2007070201). Os

ácidos amino com anel de 2-tetrahidrofurano, ácido 2-amino-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propiônico, podem ser preparados a partir do derivado de 2-furila através da hidrogenação do anel 2-furila e separação do diastereômero subsequente usando métodos padronizados (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT* WO 2004033462; *Pedido Internacional PCT* WO9214706).

Ácidos amino com sistemas bicíclicos, como o anel norbornila, podem ser preparados pela reação do aldeído correspondente com um derivado de fosfonato de glicina protegida seguido de hidrogenação (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4511; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5433; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5840). Os aldeídos podem ser preparados a partir dos alcoóis correspondentes usando qualquer procedimento conhecido para oxidação de um álcool em aldeído, como a oxidação Swern. Os alcoóis correspondentes são comercialmente disponíveis (como 2- norborananometanol) ou podem ser preparados com o uso de métodos citados na literatura (como biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol, sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 8103).

Para os derivados de ácidos amino da fórmula VII, onde R_2 é cicloalquila substituída por um flúor no átomo de carbono de ligação do anel de metina, como o ácido 2-amino-3-(1-flúor-ciclobutil)-propiônico, ácido 2-amino-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico, ou ácido 2-amino-3-(1-flúor-ciclohexil)-propiônico, esses compostos podem ser preparados pela alquilação de alquil ésteres de ácido (benzidrilideno-amino)-acético com derivados de triflato, tosilato ou mesilato dos análogos de (1-flúor-cicloalquil)-metanol ou

brometos correspondentes. Os derivados de benzidrilideno resultantes podem ser convertidos em ácidos amino com o uso de procedimentos padronizados (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*; **2006** 49, 6074). Os derivados de triflato, tosilato ou mesilato dos análogos de (1-flúor-cicloalquil)-metanol correspondentes podem ser preparados a partir de alcoóis usando quaisquer condições conhecidas para conversão de um álcool em um triflato, tosilato ou mesilato. Os derivados de brometo podem ser preparados a partir de alcoóis usando quaisquer condições conhecidas para conversão de um álcool em um brometo. Os análogos de (1-flúor-cicloalquil)-metanol são conhecidos na literatura (sob condições similares às descritas em *Synthesis* **1988**, 4, 310; *Pedido Internacional PCT* WO 2006064286) ou podem ser preparados a partir do epóxido correspondente (sob condições similares às descritas em *Chem. Ber.* **1922**, 55, 2725) pelo tratamento com um agente fluorado apropriado, por exemplo, hidrofluoreto de piridina (sob condições similares às descritas em *J. Fluorine Chem.*; **1995**; 74; 283). Os epóxidos correspondentes podem ser preparados a partir dos alcenos exocíclicos correspondentes diretamente ou através de haloidrinas em condições padronizadas (sob condições similares às descritas em *J. Amer. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4373). As haloidrinas correspondentes podem ser preparadas sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2915. O análogo acíclico relacionado, etil éster de 4-flúor-leucina, pode ser preparado com o uso dos procedimentos da literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 2372).

Para os derivados de ácidos amino da fórmula VII, onde R_2 é alquila ou cicloalquila substituídos por um grupo hidroxila no átomo de carbono de ligação do anel de metina, como o ácido 2-amino-4-hidróxi-4-metil-pentanóico, ácido 2-amino-3-(1-hidróxi-ciclobutil)-propiônico, ácido 2-amino-3-(1-hidróxi-ciclopentil)-propiônico, ou ácido 2-amino-3-(1-hidróxi-ciclohexil)-propiônico, esses compostos podem ser preparados pela alquilação dos alquil ésteres de ácido (benzidrilideno-amino)-acético com derivados de triflato, tosilato ou mesilato dos análogos de (1-hidróxi-cicloalquil)-metanol correspondentes (1-hidroximetil-ciclohexanol está comercialmente disponível, para 2-metil-propano-1,2-diol, vide *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4677; *J. Org. Chem* **1989**, 54, 3523; para 1-hidroximetil-ciclopentanol, vide *Tetraedron Lett.* **1984**, 25, 4245, para 1-hidroximetil- ciclobutanol, vide *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3925; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3140), brometos correspondentes (para 1-halo-2-metil-propan-2-ol, vide *Organometal. Chem. Syn.* **1971**, 1, 127; para 1-halometil-ciclopentanol vide *Tetraedron* 1959, 7, 165; *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1982**, 55, 1498; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4497; *Tetraedron Lett.* **1986**, 27, 3891; *Can. J. Chem.* **1988**, 66, 168; *Green Chem.* **2005**, 7, 100; para 1-halometil-ciclobutanol, vide *Tetraedron* **1959**, 7, 165; *J. Org. Chem* **1971**, 36, 2915; *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 1463, para 1-halometil-ciclohexanol, vide J. *Org.* Chem **1980**, 45, 924; *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1283; *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 4497), ou análogos protegidos de álcool terciário correspondente (para 1-hidróxi-2-metil-propan-2-ol, vide *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8837; para 1-hidroximetil-ciclopentanol, vide o *Pedido Internacional PCT* WO 19960117; para 1-hidroximetil-ciclohexanol, vide *J. Org. Chem.* **1998**,

63, 2422). Os derivados de benzidrilideno resultantes podem ser convertidos em ácidos amino com o uso de procedimentos padronizados (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*; **2006** 49, 6074). Os derivados de triflato, tosilato ou mesilato podem ser preparados a partir de alcoóis usando quaisquer condições conhecidas para conversão de um álcool em um triflato, tosilato ou mesilato. Os derivados de brometo podem ser preparados a partir de alcoóis usando quaisquer condições conhecidas para conversão de um álcool em um brometo. Como alternativa, tais compostos podem ser preparados pela condensação do aldeído correspondentes com derivados de fosfonato de glicina protegida, glicina protegida ou glicina seguido de hidrogenação (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4511; *Org. Lett.* **2005**, 7, 5433; *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5840). Os aldeídos protegidos por álcool correspondentes são conhecidos na literatura (para o 2-hidróxi-2-metil-propionaldeído protegido, vide *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8837; *Tetraedron Lett.* **2005**, 46, 6495; para o 1-hidróxi-ciclopentanocarbaldeído protegido, vide *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* **1988**, 1119, para o 1- hidróxi-ciclohexanecarbaldeído protegido, vide *Synlett* 1991, 479; *Tetraedron* **1994**, 50, 2821; *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2422) ou podem ser preparados a partir de alcoóis usando qualquer método adequado para a oxidação de um álcool primário em um aldeído. O desmascaramento da funcionalidade álcool pode ser realizado usando quaisquer condições conhecidas para a conversão de um álcool protegido, como um álcool protegido por silila ou álcool protegido por éster, em um álcool.

Para os derivados de ácidos amino da fórmula VII, onde R_2 é um grupo dihaloalquila geminal, como o ácido 2-amino-4,4-diflúor-butírico, ácido 2-amino-4,4-dicloro-butírico ou ácido 2-amino-4,4-diflúor-pentanóico, esses compostos, ou seus derivados adequadamente protegidos, podem ser preparados segundo descrito na literatura (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT* WO 2005040142; *Synthesis* **1996**, 12, 1419).

Os compostos da fórmula VII, onde R_2 é arila, arila substituída, heteroarila, heteroarila substituída, alquila, cicloalquila, cicloalquila substituída, heteroalquila, heteroalquila substituída, heterocíclico, ou heterocíclico substituída e E é hidroxila ou uma hidroxila funcionalizada e Z é halogênio, por exemplo, brometo, ou qualquer grupo funcional que possa ser deslocado ou acoplado por meio de um carbono, pode ser produzido a partir de materiais comercialmente disponíveis. Por exemplo, o derivado apropriado de R_2 pode ser reagido com um derivado de malonato em condições padronizadas para produzir um malonato substituído (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 263). O malonato substituído resultante pode então ser tratado em condições de hidrólise para formar o diácido resultante (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 263). O diácido pode então ser aquecido em condições que promoverão a descarboxilação para formar o ácido apropriadamente substituído, (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 263). Em alguns casos, o monoácido desejável está disponível a partir de fontes comerciais. O ácido substituído resultante pode ser então tratado em condições capazes de formar um cloreto

ácido. Em alguns casos, o cloreto ácido desejado está disponível a partir de fontes comerciais. O cloreto ácido resultante pode ser então tratado em condições padronizadas para formar o correspondente composto da fórmula VII, onde Z é um halogênio, por exemplo, bromo, e E é um cloro, (sob condições similares às descritas no *Pedido de Patente Européia*, 864564; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5507; *J. Med. Chem.*, **1981**, 24, 481). Os cloretos ácidos podem ser então tratados com um reagente contendo hidroxila, como o metanol, para formar o correspondente composto da fórmula VII, onde E é alcóxi, cicloalcóxi, ariloxi, heteroariloxi ou o cloreto ácido pode ser tratado com uma amina ou amina funcionalizada para formar o composto correspondente da fórmula VII, onde E é uma amino heteroarila substituída ou não substituída, o grupo heteroarila, por exemplo, 2H-[1,2,3]triazol-4-ila, 2H-[1,2,4]Triazol-3-ila, pirimidin-4-ila, furazan-3-ila, piridazin-3-ila, tiazol-4-ila, dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ila, 1*H*-imidazol-2-ila, 1*H*-benzoimidazol-2-ila, [1,2,5]tiadiazol-3-ila, oxazol-2-ila, benzooxazol-2-ila, 4,5-dihidro-oxazol-2-ila, pirimidin-2-ila, [1,2,4]oxadiazol-5-ila, isoxazol-3-ila, [1,2,4]triazin-3-ila, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ila, isoquinolin-3-ila, quinolin-2-ila, 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-il e [1,2,4]tiadiazol-5-il. Esta sequência pode ainda ser conduzida em um recipiente, sob condições similares às descritas em *J. Med.Chem.*, **1981**, 24, 481.

Os compostos da fórmula IX podem ser grupos heteroarila ou heterocíclico não substituídos ou substituídos que estejam comercialmente disponíveis ou reconhecidos na

literatura. Os grupos heteroarilas com mais preferência incluem 2H-[1,2,3]triazol-4-ila, 2H-[1,2,4]triazol-3-ila, pirimidin-4-ila, furazan-3-ila, piridazin-3-ila,, tiazol-4-ila, dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ila, 1*H*-imidazol-2-ila, 1*H*-benzoimidazol-2-ila, [1,2,5]tiadiazol-3-ila, oxazol-2-ila, benzooxazol-2-ila, 4,5-dihidro-oxazol-2- ila, pirimidin-2-ila, [1,2,4]oxadiazol-5-ila, isoxazol-3-ila, [1,2,4]triazin-3-ila, [1,2,4]triazolo[1,5- a]piridina-2-ila, isoquinolin-3-ila, e quinolin-2-il. Os grupos heteroarilas de máxima preferência incluem 1*H*-pirazol-3-ila, pirazin-2-ila, piridina-2-ila, tiazol-2-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, e [1,2,4]tiadiazol-5-ila.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-pirazol-3-ila substituído, por exemplo: 1,5-dimetil-1*H*-pirazol-3-ila, ou 5-metil-1*H*-pirazol-3-ila, tais compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-pirazol-3-ila substituído, por exemplo: 1-*t*-butoxicarbonil-5-metil-1*H*-pirazol-3-ila, esse composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT*, 2005121110.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-pirazol-3-ila substituído, por exemplo: 1-(2-*t*-butoxicarbonilamino-etil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-isopropoxi-etil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-hidróxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-metil-2-trietilsilaniloxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(1-hidróxi-ciclopropilmetil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-metoxicarbonil-ciclohexilmetil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-2-(*t*-

butil-dimetil-silaniloxi)-etil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3-carboxi-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-1-(4-metoxicarbonil-fenil)-butil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3-*t*-butoxicarbonilamino-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila,1-(3-metoxicarbonil-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-*t*-butoxicarbonilamino-but-2-inil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-hidróxi-but-2-inil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3-metil-but-2-enil)-1*H*-pirazol-3- ila, 1-(3-hidróxi-3-metil-butil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-metoxicarbonil-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3-metil-butil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-isobutil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-octil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-hexil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3-hidróxi-3-metil-butiril)-1*H*-pirazol-3-ila,1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ila,1-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-etanosulfonil- 1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-metóxi-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-ciano-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila,1-(3-hidróxi-propil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-metanossulfonilmetil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-metanossulfonil-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-carbamoilmetil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-*t*-butoxicarbonil-etil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-*t*-butoxicarbonilmetil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-propil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-cloro-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(2-metóxi-etil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-ciclopropilmetil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(3,4-dicloro-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-fenetil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-*t*-butoxicarbonil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-isopropil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-metil-benzil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(4-hidróxi-butil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-butil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-etil-1*H*-pirazol-3-ila, 1-benzil-1*H*-pirazol-3-ila,1-metil-1*H*-pirazol-3-ila, ou 1*H*-pirazol-3-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis ou podem ser preparados conforme descrito no *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2008021032.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-pirazol-3-ila substituído, por exemplo: 1-(dimetil-fosfinoilmetil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(dietóxi- fosforilmetil)-5-metil-1*H*-pirazol-3-ila, ou 1-(dietóxi-fosforilmetil)-1*H*-pirazol-3-ila, 1-(etóxi-metil-fosfinoilmetil)-1*H*-pirazol-3-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2008005964.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é 1-diflúormetil-1*H*-pirazol-3-ila, esse composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2005090332.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirazin-2-ila substituído, por exemplo, 5-ciano-pirazin-2-ila, 5-metilssulfanil-pirazin-2-ila, 5-cloro-pirazin-2- ila, pirazin-2-ila, 5-metóxi-pirazin-2-ila, 5-metil-pirazin-2-ila ou 5-bromo-pirazin-2-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirazin-2-ila substituído, por exemplo, 5-(dietóxi-fosforilmetil)-pirazin-2-ila, 5-(diisopropoxi- fosforilmetil)-pirazin-2-ila, ou 5-(etóxi-metil-fosfinoilmetil)-pirazin-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2008005964.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirazin-2-ila substituído, por exemplo, 5-metoxicarbonil-pirazin-2-ila, 5-dimetilamino-pirazin-2-ila, 5- tiofen-2-il-pirazin-2-ila, 5-(3-metóxi-fenil)-pirazin-2-ila, 5-(2-hidróxi-fenil)-pirazin-2-ila, 5-

(2-metóxi-fenil)-pirazin-2-ila, 5-vinil-pirazin-2-ila, 5-metanossulfonilamino-pirazin-2-ila, 5-dimetoximetil-pirazin-2-ila, 5-{1-[(E)-*t*-butoxiimino]-etil}-pirazin-2-ila, 5-*t*-butoxicarbonil-pirazin-2-ila, 5-metilssulfanilmetil-pirazin-2-ila, 5-cianometil-pirazin-2-ila, 5-(1,1-dimetóxi-etil)-pirazin-2-ila, 5-(bis-etoxicarbonil-metil)-pirazin-2-ila, 5-[1 ,3]dioxolan-2-il-pirazin-2-ila, 5-[1,3]dioxolan-2-ilmetil-pirazin-2-ila, 5-(2-metóxi- etoxi)-pirazin-2-ila, 5-aliloxi-pirazin-2-ila, 5-(2,2-dimetóxi-etil)-pirazin-2-ila, 5-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ila, 5-(2-benziloxi-1-benziloximetil-etoxicarbonil)- pirazin-2-ila, 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-pirazin-2-ila, 5-(2-metil-propenil)-pirazin-2-ila, 5-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-ila, 5-(tetrahidro-furan-2-il)- pirazin-2-ila, 5-(2-metóxi-etilamino)-pirazin-2-ila, 5-(2-trietilsilaniloxi-etilamino)-pirazin-2-ila, 5-(1*H*-indol-5-il)-pirazin-2-ila, 5-(5,6-dihidro-4*H*-piran-2-il)-pirazin-2-ila, 5- tiofen-3-il-pirazin-2-ila, 5-furan-3-il-pirazin-2-ila, 5-(5-ciano-tiofen-2-il)-pirazin-2-ila, 5-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)-pirazin-2-ila, 5-alil-pirazin-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2004052869.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirazin-2-ila substituído, por exemplo, 5-ciclopropil-pirazin-2-ila, 5-*t*-butoxicarbonilamino-pirazin-2-ila, 5-(*t*-butoxicarbonil-metil-amino)-pirazin-2-ila, 5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-pirazin-2-ila, 5-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-pirazin-2-ila, 5-isopropoxi-pirazin-2-ila, ou 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirazin-2-ila, esses compostos podem ser

preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2007007886.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(4-isopropil-fenil)-tiazol-2-ila, 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ila, 4,5-dimetil-tiazol-2-ila, 4,5-dimetil-tiazol-2-ila, 4-acetil-tiazol-2-ila, 4-carbamoil-tiazol-2-ila, 4-carboximetil-tiazol-2-ila, 4-clorometil-tiazol-2-ila, 4-ciano-tiazol-2-ila, 4-etoxicarbonil-4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ila, 4-etoxicarbonilmetil-5-etil-tiazol-2-ila, 4-etoxicarbonilmetil-5-metil-tiazol-2-ila, 4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ila, 4-etoxicarbonil-tiazol-2-ila, 4-etoxioxalil-tiazol-2-ila, 4-formil-tiazol-2-ila, A-hidroximetil-tiazol-2-ila, 4-isopropil-tiazol-2-ila, 4-metoxicarbonilmetil-tiazol-2-ila, 4-metoxicarbonil-tiazol-2-ila, 4-metil-tiazol-2-ila, 4-*t*-butil-tiazol-2-ila, 4-triflúormetil-tiazol-2-ila, 5-(2-hidróxi-etilcarbamoil)-4-metil-tiazol-2-ila, 5-acetil-4-metil-tiazol-2-ila, 5-bromo-tiazol-2-ila, 5-bromo-tiazol-2-ila, 5-bromo-tiazol-2-ila, 5-cloro-tiazol-2-ila, 5-cloro-tiazol-2-ila, 5-cloro-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-etoxicarbonil-4-metil-tiazol-2-ila, 5-etoxicarbonilmetilssulfanil-tiazol-2-ila, 5-etoxicarbonil-tiazol-2-ila, 5-flúor-tiazol-2-ila, 5-flúor-tiazol-2-ila, 5-formil-tiazol-2-ila, 5-hidroximetil-tiazol-2-ila, 5-isopropil-4-metoxicarbonil-tiazol-2-ila, 5-metanossulfonil-tiazol-2-ila, 5- metoxicarbonilmetil-tiazol-2-ila, 5-metoxicarbonil-tiazol-2-ila, 5-metóxi-tiazol-2-ila, 5-metóxi-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-tiazolo[5,4-c]piridina-2-ila, 5-metil-tiazol-2-ila, 5-nitro-tiazol-2-ila, 5-tiocianato-tiazol-2-ila, 6,7-

dihidro-4H-pirano[4,3-d]tiazol-2-ila, 6-bromo-tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ila, 6-carboximetil-benzotiazol-2-ila, 6-flúor-benzotiazol-2-ila, 6-metanossulfonil-benzotiazol-2-ila, 6-nitro-benzotiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, tiazol-2-ila, tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 4-clorometil-tiazol-2-ila, ou 4,5,6,7-tetrahidro-benzotiazol-2-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(3-ciano-fenoxi)-tiazol-2-ila, 5-(3-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ila, 5-(4-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ila, 5-(5-metoxicarbonil-piridina-3-iloxi)-tiazol-2-ila, 5-(6-flúor-piridina-3-iloxi)-tiazol-2-ila, ou 5-(3,4-bis-metoxicarbonil-fenoxi)-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2008005914.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(dietóxi-fosforilmetil)-5-isopropil-tiazol-2-ila, 4-(diisopropoxi- fosforilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(dimetil-fosfinoiloximetil)-tiazol-2-ila, 4-(etóxi-metil-fosfinoilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(etóxi-metil-fosfinoiloximetil)-tiazol-2-ila, 4-[2-(dietóxi-fosforil)-1-hidróxi-etil]-tiazol-2-ila, 4-[2-(dietóxi-fosforil)-etil]-tiazol-2-ila, 5-(dietóxi-fosforil)-tiazol-2-ila, 5-(dietóxi-fosforilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(2-oxido-[1,3,2]dioxafosfinan-2-ilmetil)-tiazol-2-ila, 4-((S)-etóxi-metil-fosfinoilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(dietóxi-fosforilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(dietóxi- fosforil)-tiazol-2-il ou 4-bromo-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2008005964.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(2-etoxicarbonil-etilssulfanilmetil)-tiazol-2-ila, 4-carboximetilssulfanilmetil-tiazol-2-ila, ou 5-(2-etoxicarbonil-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007125103.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-metóxi-6-metoxicarbonil-benzotiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007122482. Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(1-acetil-piperidin-4-il)-tiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007089512.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-bromo-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007041365.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(1,2-bis-benzoiloxi-etil)-tiazol-2-ila, 4-(1,3-diacetóxi-propil)-tiazol-2-ila, 4-(2,2,4-trimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ila, 4-(2,2,5,5-tetrametil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ila, 4-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ila, 4-(2-acetóxi-1-acetoximetil-1-metil-etil)-tiazol-2-ila, 4-(2-acetóxi-1-acetoximetil-etil)-tiazol-2-ila, 4-(3-acetóxi-2-acetoximetil-propil)-tiazol-2-ila, 4-(4-etil-2,2-dimetil-

[1,3]dioxolan-4-il)-tiazol-2-ila, 4-(etoxicarbonil-hidróxi-metil)-5-etil-tiazol-2-ila, 5-bromo-4-etoxioxalil-tiazol-2-ila, 5-cloro-4-etoxioxalil-tiazol-2-ila, 4-(1,1-bis-etoxicarbonil-etil)-tiazol-2-ila, 5-(etoxicarbonil-hidróxi-metil)-tiazol-2-ila ou 4-((S)-1,2-bis-benzoiloxi-etil)-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007026761.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(1-etoxicarbonil-1-metil-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(1-etoxicarbonil-ciclopropilsulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(1-metoxicarbonil-ciclobutilsulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(2,6-dimetil-piperidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, 5-(2-etoxicarbonil-etilsulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(2-metoxicarbonil-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(2-metoxicarbonil-pirrolidine-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-4-metil-tiazol-2-ila, 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(metoxicarbonilmetil-metil-sulfamoil)-4-metil-tiazol-2-ila, 5-(metoxicarbonilmetil-sulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(piperidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, 5-imidazo 1-1-il-tiazol-2-ila, 5- isopropilsulfamoil-tiazol-2-ila, 5-*t*-butilsulfamo il-tiazol-2-ila, ou 5-((S)-2-metoxicarbonil-pirrolidina-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007006760.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(2-carboxi-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, este composto pode

ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007006814.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-metil-5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, 5-(4-metil-piperazin-1-il)-tiazol-2-ila, 5-cloro-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ila, ou 5-cloro-4-etoxicarbonilmetil-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2006058923.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-flúor-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila ou tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2005090332.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-etoxicarbonilmetil-5-imidazol-1-il-tiazol-2-ila, 4-metil-5-(1- metil-piperidin-4-ilsulfamoil)-tiazol-2-ila, 5-(2-etoxicarbonil-etilssulfanil)-4-metil-tiazol-2-ila, 5-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-tiazol-2-ila, 5-(etoxicarbonilmetil-metil-amino)-tiazol-2-ila, ou 4-carboximetilssulfanil-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2005066145.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-metoximetil-tiazol-2-ila, 5-(1-amino-1-metil-etil)-tiazol-2-ila, 5- triflúormetil-tiazol-2-ila, 4-acetoximetil-tiazol-2-ila ou tiazolo[4,5-b]piridina-2-ila, esses compostos podem

ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004081001.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(1-hidróxi-1-metil-etil)-tiazol-2-ila, 4-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazol-2-ila, 4-[1-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ila, 4-[(R)-1-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ila, tieno [3,2-d]tiazol-2-ila ou 4-[1-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004076420.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-flúor-tiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004072031.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-(2-metoxicarbonil-etilssulfanilmetil)-tiazol-2-ila, 4-[2-(*t*-butil- dimetil-silaniloxi)-etil]-tiazol-2-ila, 4-azidometil-tiazol-2-ila, ou 4-metilcarbamoilmetil-tiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004002481.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-etoxioxalil-tiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito na *Patente dos Estados Unidos* US 6610846.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 4-hidroximetil-tiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2001085706.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-formil-tiazol-2-ila, 5-metoximetil-tiazol-2-ila, 5-(2-dimetilamino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-etoxicarbonilmetóxi-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-*t*-butoxicarbonilmetóxi-tiazolo [5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-hidróxi-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-carbamoilmetóxi-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-metilcarbamoilmetóxi-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-*t*-butoxicarbonilamino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-amino-etoxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-[2-(*t*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-dimetilsulfamoil-tiazol-2-ila, 4-(2-dimetilcarbamoil-etil)-tiazol-2-ila, 5-(3-dimetilamino-propil)-tiazol-2-ila, 5-(3-dimetilamino-propil)-tiazol-2-ila, 5-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-dimetilamino-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(4-metil-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(2- hidróxi-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(3-hidróxi-propilsulfanil)-tiazol-2-ila, 5-(2-*t*-butoxicarbonilamino-etilssulfanil)-tiazol-2-ila, 6-metóxi-tiazolo[4,5-b]pirazin-2-ila, tiazolo [5,4-d]pirimidin-2-ila, 5-metóxi-tiazolo[5,4-d]pirimidin-2-ila, 5-dimetilamino-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-hidroximetil-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 6-{[2-(*t*-butoxicarbonil-metil-amino)-etil]-metil-amino}-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-dimetilamino-etilamino)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-{[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-metil-amino}-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila,

5-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etilamino]-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-metilamino-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(1-*t*-butoxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-((S)-1-*t*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-tiazolo [5,4-b]piridina-2-ila, 5-(1-*t*-butoxicarbonil-pirrolidin-3-iloxi)-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, 5-(1-*t*-butoxicarbonil-azetidin-3-iloxi)-tiazolo [5,4-b]piridina-2-ila, 5-(2-*t*-butoxicarbonilamino-2-metil-propoxi)-tiazolo [5,4-b]piridina-2-ila, 5-[3-(*t*-butoxicarbonil-metil-amino)-propoxi]-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, A-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ila, 4-(4-metil-[1,4]diazepan-1-ilmetil)-tiazol-2-ila, 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ila, 5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-tiazol-2-ila, 5-(1-*t*-butoxicarbonil-piperidin-4-ilsulfanil)-tiazol-2-ila, 6-[2-(*t*-butil-dimetil- silaniloxi)-etoxi]-benzotiazol-2-ila, 6-[2-(*t*-butoxicarbonil-metil-amino)-etoxi]-benzotiazol-2-ila, 6-(2-dimetilamino-etoxi)-benzotiazol-2-ila, 5-amino-tiazolo[5,4- b]piridina-2-ila, ou 5-oxo-4,5-dihidro-tiazolo[5,4-b]piridina-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007007886.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-hidroximetil-piridina-2-ila, 5-triflúormetil-piridina-2-ila, 5- sulfamoil-piridina-2-ila, 5-bromo-6-metil-piridina-2-ila, 5-carboximetil-piridina-2-ila, 5-metoxicarbonil-piridina-2-ila, 5-fenil-piridina-2-ila, 4-etil-piridina-2-ila, isoquinolin-3-ila, 5- flúor-piridina-2-ila, 5-acetil-piridina-2-ila, 6-bromo-piridina-2-ila, 4-etoxicarbonil-piridina-2-ila, 4-metóxi-piridina-2-ila, 5-nitro-piridina-2-

ila, 5-ciano-piridina-2-ila, 5-carboxi-piridina-2-ila, 6-metil-piridina-2-ila, 5-metil-piridina-2-ila, 5-cloro-piridina-2-ila, 5-bromo-piridina-2-ila, 4-metil-piridina-2-ila, quinolin-2-ila, piridina-2-ila, ou 5-carbamoil-piridina-2-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é uma piridina-2-ila substituída, por exemplo, 4-bromo-piridina-2-il ou 5-(dietóxi-fosforilmetil)-piridina-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2008005964.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007122482.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-benziloxi-piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007117381.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 4-(2,6-diflúor-fenoxi)-piridina-2-ila, 4-(quinolin-5-iloxi)-piridina-2-ila, 5-bromo-4-(2,6-diflúor-fenoxi)-piridina-2-ila, 5-bromo-4-(5-etoxicarbonil-2,4-dimetil-piridina-3-iloxi)-piridina-2-ila, 5-bromo-4-etoxicarbonilmetil-piridina-2-ila, 4- etoxicarbonilmetil-piridina-2-ila, 4-benziloxi-5-bromo-piridina-2-ila, 5-bromo-4-(4-metóxi- benzilsulfanil)-piridina-2-ila, 4-(4-metóxi-benzilsulfanil)-piridina-2-ila, 4-(2-cloro-5-etoxicarbonil-

fenoxi)-piridina-2-ila, ou 4-benziloxi-piridina-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007089512.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-[5-(2 -metóxi-fenil)-1*H*-pirazol-3-il]-piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007061923.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-benziloxicarbonil-piridina-2-ila, 5-metoximetoximetil-piridina-2-ila, 3-trimetilsililoxicarbonil-piridina-2-ila, 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-piridina-2-ila, ou 5-metanossulfonil-piridina-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2007099930.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-(4-acetil-3-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridina-2-ila, 5-metoxicarbonilmetilssulfanil-piridina-2-ila, ou 2-amino-tiazolo[5,4-b]piridina-5-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007007886.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-((E)-2-etoxicarbonil-vinil)-piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2005066145.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por

exemplo, 5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridina-2-ila, 5-metanossulfonilamino-piridina-2-ila ou 5-dimetilamino-piridina-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004052869.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridina-2-ila substituído, por exemplo, 5-[*t*-butoxicarbonil-(2-metóxi-etil)-amino]-piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2003015774.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-hidroximetil-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito em *Pharmazie* 2003, 58, 367.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ila substituído, por exemplo, 3-(2-hidróxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 08151386.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(tiazol-2-ilcarbamoilmetilssulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-(1-*t*-butoxicarbonil-1-metil-etilssulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5- etoxicarbonilmetil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-etoxicarbonil-[1,3 ,4]tiadizol-2-ila, 5-ciclopropil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-etoxicarbonilmetilssulfanil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-etilssulfanil- [1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-triflúormetil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-metilssulfanil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-furan-2-il-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, [1,3,4]tiadizol-2-

ila, 5-tioxo-4,5-dihidro-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-fenil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, ou 5-metil-[1,3,4]tiadizol-2- ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-fenilsulfamoil-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, 5-isopropilsulfamoil-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-(2-metóxi-etilsulfamoil)-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-(piperidina-1-sulfonil)-[1,3,4]tiadizol-2-ila, 5-(etoxicarbonilmetil-metil-sulfamoil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, ou 5-(etoxicarbonilmetil-sulfamoil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO2007006760.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(3-etoxicarbonil-propilsulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2005080360.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,3,4]tiadiazol-2-ila substituído, por exemplo, 5-(2-etoxicarbonil-etilssulfanil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila ou 5-(2-metoxicarbonil-etil)-[1,3,4]tiadiazol-2-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007006814.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ila substituído, por exemplo, 3-metóxi-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, 3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, [1,2,4]tiadiazol-5-ila, ou 3-metilssulfanil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ila substituído, por exemplo, 3-hidroximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila ou 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, esses compostos podem ser preparados conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004081001.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ila, por exemplo, 3-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004076420.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é grupo [1,2,4]tiadiazol-5-ila, por exemplo: 3-(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004076420.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 2-H-[1,2,3]tiadiazol-4-ila substituído, por exemplo, 2-metil-2H-[1,2,3]triazol-4-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2007122482.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 2H-[1,2,4]triazol-3-ila substituído, por exemplo: 2-flúor-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, 3,5-dimetóxi-fenil-2H-[1 ,2,4]triazol-3-ila, 2,4-dinitro-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, 2-metóxi-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, 4-cloro-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, 3,4,5-trimetóxi-fenil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, 5-isopropil-2H-[1,2,4]triazol-3-ila, ou 2H-[1,2,4]triazol-3-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirimidin-4-ila substituído ou não substituído, por exemplo, pirimidin-4-ila ou 2-metil-pirimidin-4-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo piridazin-3-ila substituído, por exemplo, 6-metil-piridazin-3-ila, piridazin-3-ila ou 6-cloro-piridazin-3-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo tiazol-4-ila, por exemplo, tiazol-4-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004081001.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ila substituído, por exemplo, 5-tioxo-2,5-dihidro-1*H*-[1,2,4]triazol-3-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-imidazol-2-ila, por exemplo, 1*H*-imidazol-2-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 1*H*-benzoimidazol-2-ila, por exemplo, 1*H*-benzoimidazol-2-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,5]tiadiazol-3-ila, por exemplo, [1,2,5]tiadiazol-3-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo oxazol-2-ila, por exemplo, oxazol-2-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo benzooxazol-2-ila, por exemplo, benzooxazol-2-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo 4,5-dihidro-oxazol-2-ila substituído, por exemplo: 4-triflúormetil-fenil-4,5-dihidro-oxazol-2-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo pirimidin-2-ila substituído ou não substituído, por exemplo, pirimidin-2-ila ou 4-metil-pirimidin-2-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]oxadiazol-5-ila substituído, por exemplo, 3-metil-[1,2,4]oxadiazol-5-ila, este composto está comercialmente disponível.

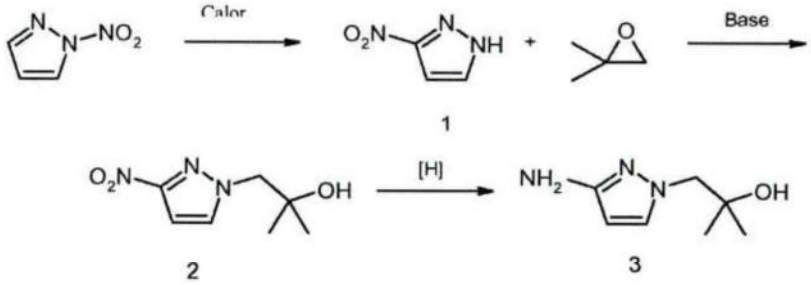
Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo isoxazol-3-ila, por exemplo, isoxazol-3-ila ou 5-metil-isoxazol-3-ila, esses compostos estão comercialmente disponíveis.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]triazin-3-ila, por exemplo, [1,2,4]triazin-3-ila, este composto está comercialmente disponível.

Se o objetivo for a produção do composto da fórmula IX, onde R_3 é um grupo [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ila,

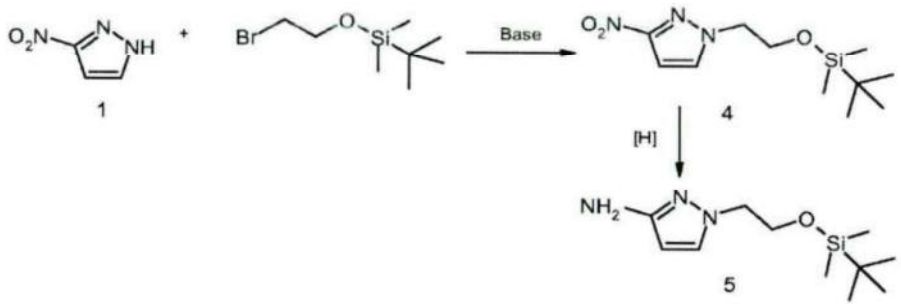
por exemplo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-2-ila, este composto pode ser preparado conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* WO 2004081001.

ESQUEMA 1



O composto 3 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 1. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777). O composto 1 pode então ser tratado com um epóxido, como o 2,2-dimetil-oxirano, sob condições básicas para produzir o composto 2 (sob condições similares às descritas em *Tet. Lett.* **1992**, 33, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O grupo nitro do composto 2 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 3, conforme mostrado no Esquema 1 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 672; *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2008021032).

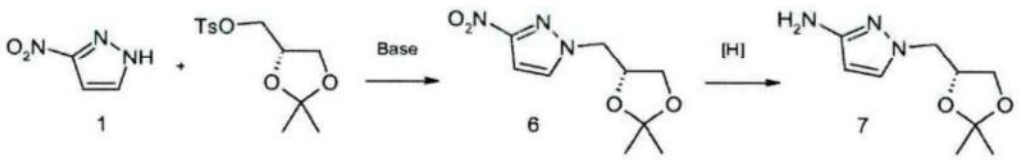
ESQUEMA 2



1 4 5

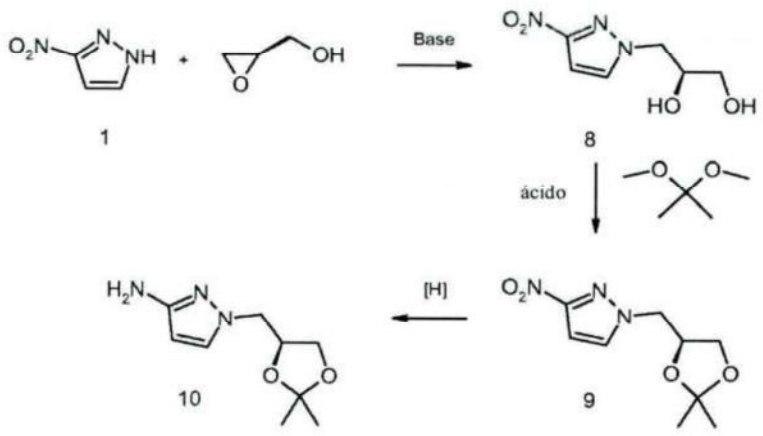
O composto 5 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 2. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081-4; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777-82). O composto 1 pode então ser tratado com um reagente comercialmente disponível, por exemplo, (2-bromo-etoxi)-*t*-butil-dimetil-silano, sob condições básicas para produzir o composto 4 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). Um haleto de alquila comercialmente disponível contendo um grupo hidroxila desprotegido também pode ser convertido em um reagente apropriado para esta alquilação (para exemplos representativos, vide Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Nova York, **1991**, p. 77- 81). O grupo nitro do composto 4 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 5, conforme mostrado no Esquema 2 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1*, **1977**, 672; *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2008021032).

ESQUEMA 3



O composto 7 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 3. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J Org.* Chem., **1973**, 38, 1777). O composto 1 pode então ser tratado com um reagente comercialmente disponível, por exemplo, metil éster de ácido *p*-toluenossulfônico ((4R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il), sob condições básicas para produzir o composto 6 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, *1987*, 30, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O grupo nitro do composto 6 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 7, conforme mostrado no Esquema 3 (sob condições similares às descritas em J. *Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1977**, 672). O enantiômero oposto pode ser elaborado da mesma forma utilizando os materiais de partida de quiralidade oposta.

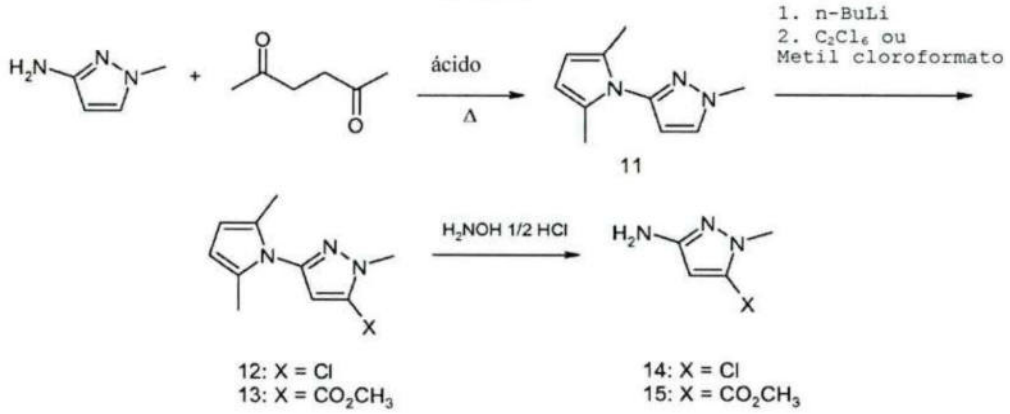
ESQUEMA 4



O composto 10 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 4. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777). O composto 1 pode então ser tratado com um reagente comercialmente disponível, por exemplo, (R)-1-oxiranil-metanol, sob condições básicas para produzir o composto 8 (sob condições similares às descritas em *Tet. Lett.* **1992**, 33, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O composto 8 pode então ser tratado com 2,2-dimetoxipropano sob condições ácidas para produzir o composto 9 (para exemplos representativos, vide Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: Nova York, **1991**, p. 123-127; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2637). O grupo nitro do composto 9 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 10, conforme mostrado no Esquema 4 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1977**, 672; *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2008021032). O

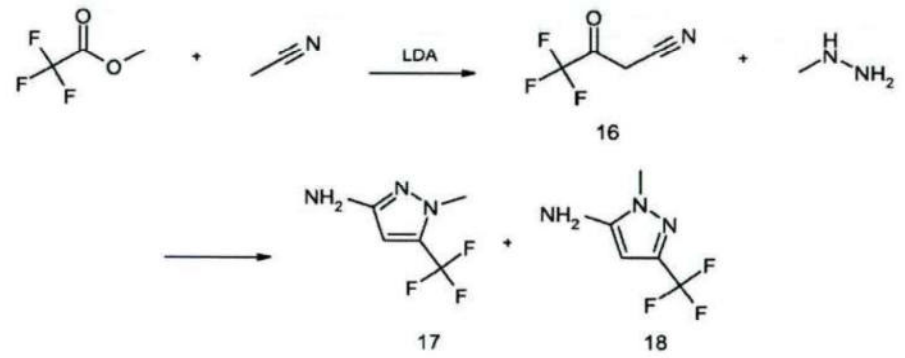
enantiômero oposto pode ser elaborado da mesma forma utilizando os materiais de partida da quiralidade oposta.

ESQUEMA 5



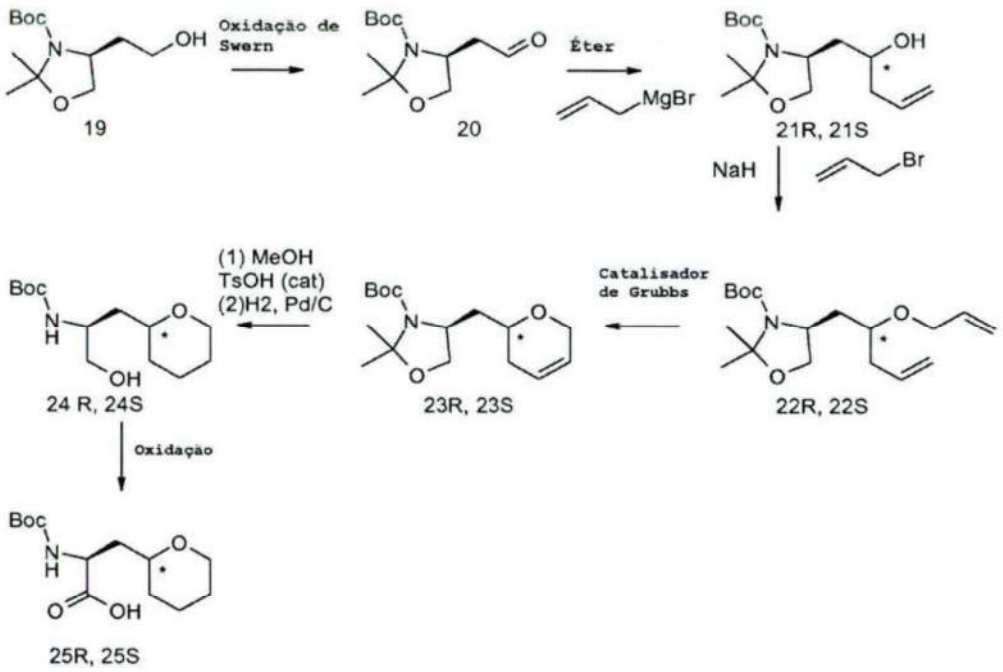
Os compostos 14 e 15 podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 5. O 1-metil-1*H*-pirazol-3-amina comercialmente disponível pode ser tratado com acetonilacetona para produzir o composto 11 (sob condições similares às descritas em *Synthesis*, **1998**, 1599; *Pedido Internacional PCT* WO 2005044264). O pirazol do composto 11 pode então ser convertido tanto no composto 12 quanto no composto 13 com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT* WO 2003087098; Pedido de Patente Européia EP 0138622) O grupo protetor dimetilpirrole pode ser então removido para desmascarar a amina livre correspondente para produzir o composto 14 e 15, conforme mostrado no Esquema 5 (sob condições similares às descritas em *Synthesis*, **1998**, 1599; *Pedido Internacional PCT* WO 2005044264, *Pedido de Patente Européia* EP 0138622).

ESQUEMA 6



Os compostos 17 e 18 podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 6. O metil trifluoracetato comercialmente disponível pode ser tratado com acetonitrila na presença de base para produzir o composto 16 (sob condições similares às descritas no *Pedido de Patente Européia* EP 0220025). O composto 16 pode ser então tratado com metilhidrazina em temperaturas elevadas para produzir a mistura dos compostos 17 e 18, conforme mostrado no Esquema 6 (sob condições similares às descritas no *Pedido de Patente* Européia EP 0542388).

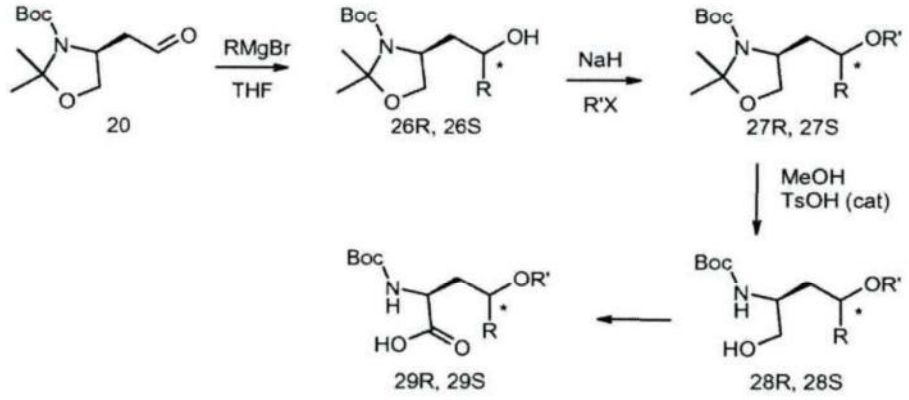
ESQUEMA 7



Os compostos 25R e 25S podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 7. O composto 19 pode ser preparado e oxidado sob condições de Swern para produzir o aldeído correspondente 20, conforme descrito no *Pedido Internacional PCT* 2006094770; *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 206. O aldeído 20 pode ser tratado com brometo de alil magnésio para produzir uma mistura de alcoóis diasteroméricos 21R e 21S (sob condições similares às descritas em *Synlett*, **2005**, 13, 2083) os quais podem ser separados por cromatografia. Os diastereômeros 21R ou 21S podem ser tratados com base, como hidreto de sódio, e em seguida alilados com brometo de alila para produzir os éteres correspondentes 22R ou 22S. Os dois éteres podem ser ciclados sob condições de metátese de fechamento do anel de Grubbs para produzir os dihidropiranos 23R ou 23 S (sob condições similares às descritas em *Tetraedron Lett.*, **2007**, 48, 1417).

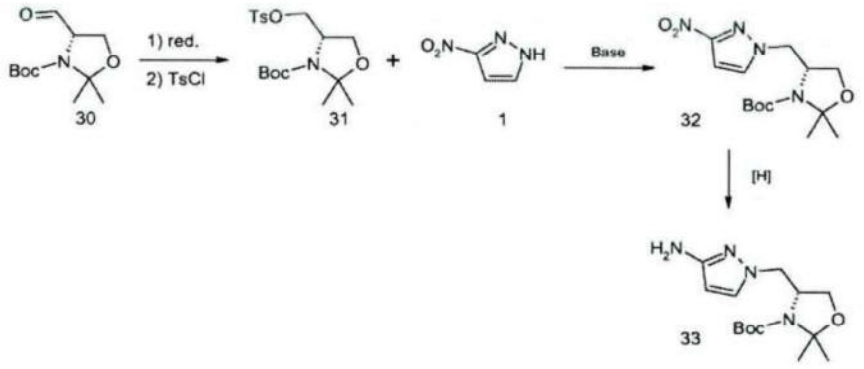
Esses compostos podem ser tratados com metanol sob condições ácidas e posteriormente hidrogenados para produzir os amino alcoóis protegidos correspondentes 24R ou 24S. A oxidação do álcool em um ácido produz os ácidos amino protegidos 25R ou 25S correspondentes.

ESQUEMA 8



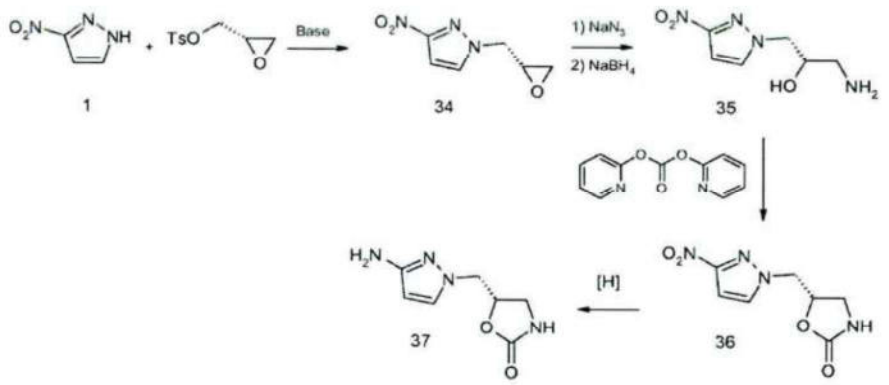
Os compostos 29R e 29S podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 8. O aldeído 20 pode ser tratado com brometos de alquil magnésio (sob condições similares às descritas em *Synlett*, **2005**, 13, 2083) para produzir uma mistura de alcoóis 26R e 26S diasteroméricos, os quais podem ser separados por cromatografia. Cada diastereômero 26R ou 26S pode ser tratado com base, como hidreto de sódio, e posteriormente alilado com haletos de alquila para produzir os éteres 27R ou 27S correspondentes. Esses compostos podem ser tratados com metanol sob condições ácidas para produzir os amino alcoóis 28R ou 28S protegidos correspondentes. A oxidação do álcool em um ácido produz os ácidos amino protegidos 29R ou 29S correspondentes.

ESQUEMA 9



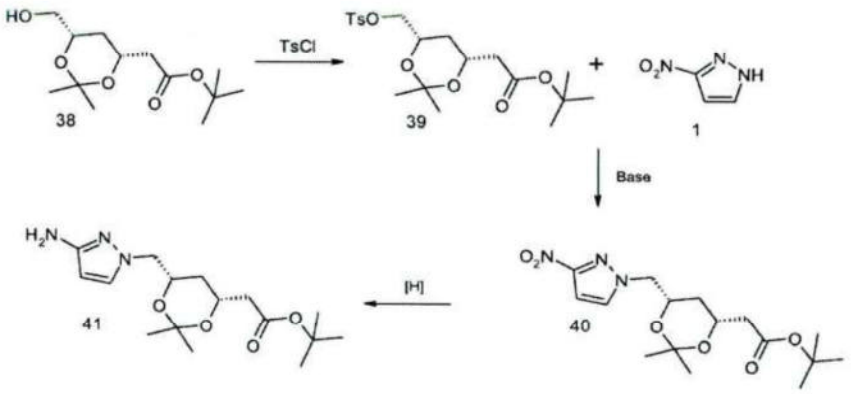
O composto 33 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 9. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777). O composto 31 pode ser preparado através do tratamento do composto 30 comercialmente disponível com um procedimento de duas etapas envolvendo primeiramente a redução do aldeído em um álcool seguido de tratamento com cloreto de tosila. O composto 1 pode então ser tratado com o composto 30 em condições básicas para produzir o composto 32 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O grupo nitro do composto 32 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 33, conforme mostrado no Esquema 9 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1977**, 672). O enantiômero oposto pode ser elaborado da mesma forma utilizando os materiais de partida da quiralidade oposta.

ESQUEMA 10



O composto 37 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 10. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777). O composto 1 pode então ser tratado com um reagente comercialmente disponível, por exemplo, tosilato de (S)-glicidol, sob condições básicas para produzir o composto 34 (sob condições similares às descritas em *Tet. Lett.* **1992**, 33, 4069; *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 868; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O composto 34 pode então ser tratado com azida de sódio, seguido de redução do borohidreto de sódio para produzir o composto 35. O composto 35 pode então ser tratado com carbonato de di-2-piridila para produzir o composto 36. O grupo nitro do composto 36 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 37, conforme mostrado no Esquema 10 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1977**, 672; *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US 2008021032). O enantiômero oposto pode ser elaborado da mesma forma utilizando os materiais de partida da quiralidade oposta.

ESQUEMA 11

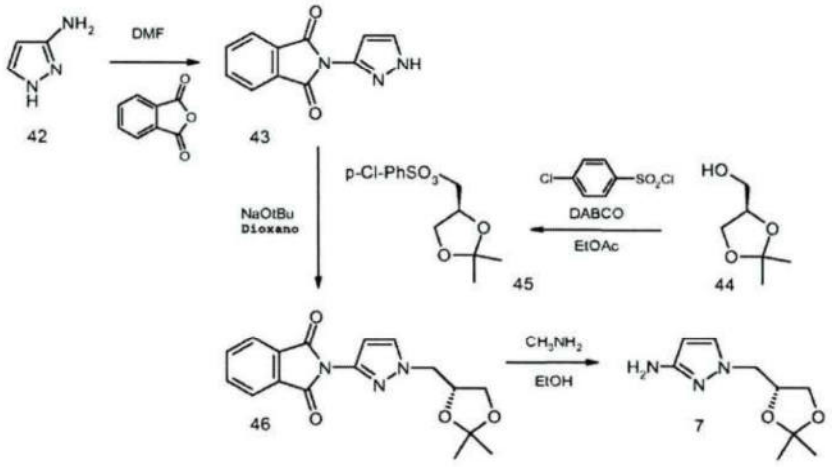


O composto 41 pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 11. O nitropirazol do composto 1 pode ser preparado com os métodos descritos na literatura (sob condições similares às descritas em *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3081; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1777). O composto 39 pode ser preparado através do tratamento do composto 38 comercialmente disponível com cloreto de tosila. O composto 1 pode então ser tratado com o composto 39 sob condições básicas para produzir o composto 40 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O grupo nitro do composto 40 pode então ser convertido em um grupo amino sob condições de redução padronizadas para produzir o composto 41, conforme mostrado no Esquema 11 (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1977**, 672).

O composto 7 também pode ser sintetizado acompanhando as reações esboçadas no Esquema 12. O aminopirazol, composto 42, está comercialmente disponível e pode ser tratado com anidreto ftálico para produzir o composto 43 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1584). O composto 44 pode ser tratado com cloreto de 4-clorobenzenossulfonil sob condições básicas para

produzir o composto 45 (sob condições similares às descritas em *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 24, 5543). O composto 43 pode então ser tratado com o composto 45 sob condições básicas para produzir o composto 46 (sob condições similares às descritas em *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 552; *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 5162). O grupo ftalimida do composto 46 pode então ser convertido em um grupo amino em condições de desproteção padronizadas para produzir o composto 7, conforme mostrado no Esquema 12 (sob condições similares às descritas em *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, 46, 8266). O enantiômero oposto pode ser elaborado da mesma forma utilizando os materiais de partida da quiralidade oposta.

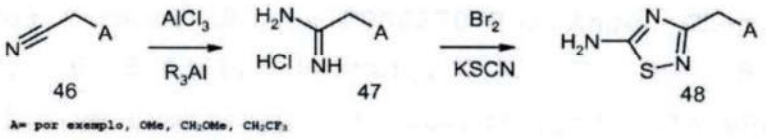
ESQUEMA 12



Os compostos da fórmula 48 podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 13. As nitrilas da fórmula 46, como metóxi acetonitrila, 3-metóxi-propionitrila, e 4,4,4- triflúor-butironitrila estão comercialmente disponíveis, ou podem ser preparadas usando métodos padronizados a partir de haletos de alquila, alquil mesilatos, alquil tosilatos ou aldeídos, podendo ser

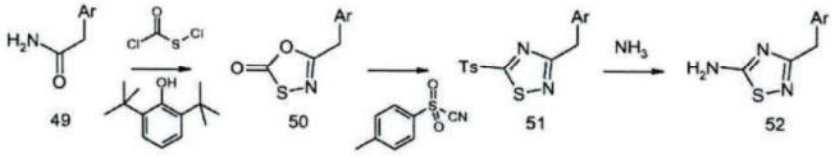
convertidas nos compostos da fórmula 47 pelo tratamento com ácidos de Lewis (sob condições similares às descritas no *Pedido Internacional PCT*, 2005090291). Os compostos da fórmula 47 podem ser então tratados com tiocianato de bromo e potássio para produzir os compostos tiadiazol correspondentes da fórmula 48 (sob condições similares às descritas em *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, 04077477).

ESQUEMA 13



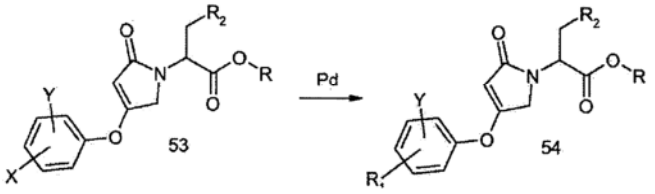
Os compostos da fórmula 52 podem ser sintetizados acompanhando as reações esboçadas no Esquema 14. As aril acetamidas da fórmula 49, como p-metoxifenilacetamida, estão comercialmente disponíveis e podem ser convertidas nos compostos da fórmula 50 pelo tratamento com cloreto de clorocarbonilsulfenil (sob condições similares às descritas em *J. Chem. Soc, Perk. Trans. 1;* **1981**, 11, 2991). Os compostos da fórmula 50 podem ser então tratados com cianeto de 4-toluenossulfonil para produzir os compostos tiadiazol de tosila correspondentes da fórmula 51, os quais podem ser então tratados com amônia para produzir os compostos da fórmula 52 (sob condições similares às descritas em *Bioorg. & Med. Chem.*, **2003**, 11, 5529).

ESQUEMA 14



Os compostos da fórmula 54, onde Rl é alquil amino, dialquil amino, vinila, ou ciclopropila, podem ser sintetizados seguindo a reação esboçada no Esquema 15. Os compostos da fórmula 53, onde X é bromo ou iodo, podem ser acoplados aos compostos de alquil aminas, dialquil aminas, vinil estanho ou ácidos bóricos de ciclopropila com catalisadores de paládio para produzir os compostos da fórmula 54 (sob condições similares às descritas no *Pedido de Patente dos Estados Unidos* 2006270725; *Ange. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 6338-6361; Hartwig, J. F. no *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis* **2002**, *1* 1051-1096; Farina, V.; Krishnamurthy, V.; Scott, W. J. *The Stille reaction. Organic Reactions* **1997**, 50).

ESQUEMA 15

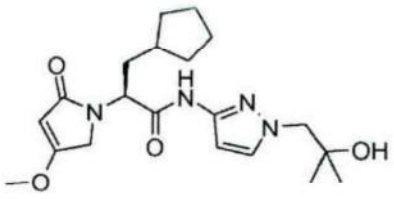


A invenção será agora descrita de forma complementar nos Exemplos abaixo, os quais possuem unicamente a finalidade de ilustrar a invenção, sem limitar seu escopo.

EXEMPLOS

Exemplo 1

(S)-3-Ciclopentil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metoxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida



Uma solução de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiônico (fonte comercial - Chem-Impex) (2,00 g, 12,62 mmol) em cloreto de hidrogênio metanólico saturado (30 ml) foi aquecida a 50°C por 18 h em um tubo selado. A mistura foi resfriada a 25°C e a solução foi concentrada até secar para produzir o cloridrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiônico em rendimento quantitativo como um pó branco (2,71 g).

Uma suspensão de cloridrato de metil éster de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiônico (1,92 g, 9,13 mmol) em acetonitrila (18 ml) foi tratada com trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmol). A mistura foi posteriormente aquecida a 60°C, e mantida nessa temperatura por 1 h. Em seguida, uma quantidade adicional de trietilamina (1,3 ml, 9,34 mmol) foi adicionada, seguido de metil-4-cloro-3-metóxi-(E)-2- butenoato (1367 mg, 8,30 mmol) em acetonitrila, em gotas vertidas por uma seringa. A mistura foi posteriormente aquecida para refluxo por imersão em um banho de óleo pré-aquecido mantido a 100°C por 18 h, sob nitrogênio. A mistura foi resfriada a 25°C, e o cloridrato de trietilamônio foi filtrado e descartado. O sobrenadante foi concentrado e purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Flash Teledyne Isco RediSep 120 g; 0% a 100% etil acetato/hexanos) para produzir, metil éster de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (1,42 g, 58,2%) como óleo amarelo claro: ^1H

NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 1,06 (m, 2 H), 1,36-1,90 (m, 9 H), 3,61 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,94 (AB, J_{gem}=17,8 Hz, 2H), 4,62 (dd, J = 4,8 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s 1 H).

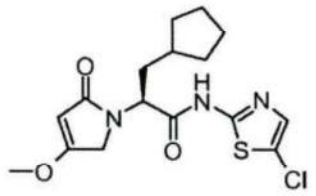
Uma solução contendo metil éster de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (1,42 g, 5,20 mmol) em tetrahidrofurano (10 ml) foi tratada com uma solução aquosa de monohidrato de hidróxido de lítio (273 mg, 6,4 mmol) em água (10 ml). A mistura foi agitada a 25°C por 2,5 h, em seguida foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 2N. A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio e concentradas para produzir o ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico, (855 mg, 65%), como um sólido esbranquiçado: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (m, 2 H), 1,36-1,88 (m, 9 H), 3,78 (s, 3 H), 3,95 (J=17,7 Hz, 2H), 4,54 (dd, J = 4,5 Hz, 11,0 Hz, 1 H), 5,16 (s 1 H), 12,80 (s, 1H).

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (643 mg, 2,53 mmol) em benzeno (8 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (342 mg, 2,7 mmol), e N,N-dimetilformamida (1 gota). Efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada por 3 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, dissolvida em diclorometano (8 ml) e tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no *Pedido de Patente dos Estados Unidos* US2008021032, Exemplo 80, 442 mg, 2,8 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (497 mg, 3,8 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio por 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada

com ácido clorídrico aquoso 2N, saturada com solução de cloreto de sódio e seca. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna de Cromatografia Teledyne Isco RediSep 80 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para produzir (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1*H*-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (542 mg, 55%) como um pó esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{30}N_4O_4$ $[M]^+$ 390, observou $[M+H]^+$ 391; ^1H NMR (DMSO-d_6, 300 MHz) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08 (m, 1 H), 1,26 (m, 1 H), 1,44 (m, 2 H), 1,50-1,86 (m, 7 H), 3,78 (s, 3 H), 3,88 (s, 2 H), 3,95 (d, J_{gem}=18,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J_{gem}=18,0 Hz, 1H), 4,66 (s, 1 H), 4,78 (dd, J = 4,6 Hz, 10,6 Hz, 1 H), 5,15 (s 1 H), 6,42 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, I H), 10,70 (s, 1H).

EXEMPLO 2

(S)-N-(5-CLORO-TIAZOL-2-IL)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

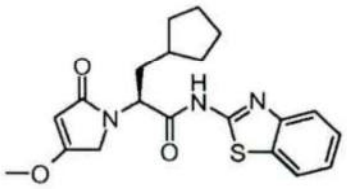


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 122,3 mg, 0,48 mmol) em benzeno (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (92 mg, 0,72 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 3 h a 25°C, sob

nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (15 ml) e tratada com 2-amino-5-clorotiazol (103 mg, 0,06 mmol), e *N,N*-diisopropiletilamina (255 mg, 2,0 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25oC, sob nitrogênio durante 18 h. A meã foi diluída com cloreto de metileno com cloreto de metileno, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO ((Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g; 10% a 80% acetato de etila/hexanos) para dar (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (38 mg, 22%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{20}ClN_3O_3S$ $[M]^+$ 370, observado 370 $[M]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97-1,97 (m, 1H) 3,79 (s, 3H) 4,02 (d, J = 17,8 Hz, 1H) 4,25 (d, J = 17,8 Hz, 1H) 4,87 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1H) 5,18 (s, 1H) 7,54 (s, 1H) 12,75 (s, 1H).

EXEMPLO 3

(S)-N-BENZOTIAZOL-2-IL-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

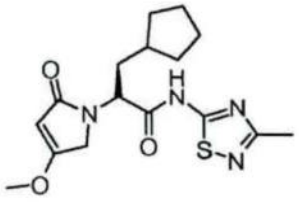


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 122,3 mg, 0,48 mmol) em benzeno (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (92 mg, 0,72 mmol), e *N,N*-

dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 3 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (15 ml) e tratada com 2-amino-5-clorotiazol (103 mg, 0,6 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (255 mg, 2,0 mmol). A mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO ((Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g; 10% a 80% acetato de etila/hexanos) para dar (S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (38 mg, 22%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ $[M]^+$ 385, observado $[M+H]^+$ 386; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99-1,97 (m, 11H) 3,80 (s, 3H) 4,04 (d, J = 17,9 Hz, 1H) 4,30 (d, J = 17,9 Hz, 1H) 4,93 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1H) 5,20 (s, 1H) 7,31 (t, J = 7,8 Hz, 1H) 7,44 (t. J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H) 12,73 (s, 1H).

EXEMPLO 4

((S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-N-(3-METIL-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-PROPIONAMIDA

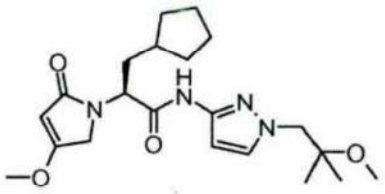


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-

2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 102 mg, 0,40 mmol) em diclorometano (2 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (218 µl de solução 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 0,5 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (2 ml) e tratada com 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (48 mg, 0,41 mmol), e 2,6-lutidina (64 mg, 0,60 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C sob nitrogênio, durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO ((Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g; 0% a 35% metanol/diclorometano) para dar ((S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida (30 mg, 22%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{22}N_4O_3S$ $[M]^+$ 350, observado $[M+H]^+$ 351; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,74-0,96 (m, 1H) 1,03-1,42 (m, 3H) 1,38-2,15 (m, 7 H) 2,53 (s, 3H), 3,83 (s, 3H) 3,98 (d, J = 17,8 Hz, 1H) 4,13 (d, J = 17,8 Hz, 1H) 5,24 (t, J = 7,7 Hz, 1H) 5,38 (s, 1H).

EXEMPLO 5

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-METÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de 1-nitro-1H-pirazol (4,00 g, 35,4 mmol) em 40 ml de benzonitrila foi refluxada durante 2 h. Após ser resfriada para 25°C, a mistura foi despejada em hexanos (160 ml). Um sólido brando precipitou que foi filtrado e secado *in vacuo*, para dar 3-nitro-1H-pirazol (3,16 g, 79%): (3,16 g, 79%): H^1-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (^{1}H, d, J = 2,4 Hz), 8,01 (d, ^{1}H, J = 3,4 Hz).

Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (200 mg, 1,77 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) foi tratada com carbonato de potássio sólido (352 mg, 2,55 mmol) e 2,2-dimetil-oxirano (3,14 ml, 3,54 mmol) e colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C durante 1 h em um banho de óleo. Após este tempo a reação foi resfriada para 25°C e diluída com água (10 ml) e extraída com acetato de etila (3 x 10 ml). As camadas orgânicas foram então combinadas e secadas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação pelo sistema Analogix Intelliglash (coluna de 12 g, 50% de acetato de etila/hexanos a 60% de acetato de etila/hexanos) deu 2-metil-1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (175 mg, 54%) como um óleo incolor límpido: ES-HRMS m/z calculado para $C_7H_{11}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 186,0873, observado 186,0873; ^{1}H RMN(300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (s, 6 H), 2,11 (br. s., 1 H), 4,18 (s, 2 H), 6,92 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1 H)

Em um frasco de fundo redondo foi colocado 2-metil-

1-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (1,39 g, 7,51 mmol) dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (25 ml). A esta solução foi adicionado hidreto de sódio (667 mg, 9,01 mmol, dispersão a 60% em óleo) e ela foi agitada durante 15 min até cessar a evolução de gás. A esta foi então adicionado iodeto de metila (700 µl, 1,26 mmol) e foi agitada durante 2 h a 25°C. A reação foi então resfriada bruscamente com água (250 ml). A reação foi transferida para um funil separador e extraída com acetato de etila (250 ml). Os orgânicos foram secados sobre sulfato de sódio e então concentrados em gel de sílica (3 g) *in vacuo* e purificados no sistema de cromatografia Biotage Flash (coluna 40M, gel de sílica, 20% de acetato de etila/hexanos) para dar 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-3-nitro-1H-pirazol (1,33 g, 88%) como um óleo incolor.

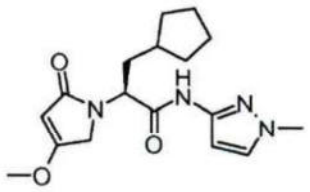
Em uma garrafa com agitador Parr foi colocado 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-3-nitro-1H-pirazol (1,33 g, 6,68 mmol), 10% de paládio sobre carbono ativado (135 mg) e etanol (50 ml). A garrafa foi então colocada sobre o agitador Parr a 50 psi (345 kPa) de pressão de hidrogênio durante 2 h. A reação foi então filtrada através de um chumaço de celite e lavada com etanol e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3 g) e purificada no sistema de cromatografia Biotage Flash (coluna 40S, gel de sílica, 5% de metanol/acetato de etila) para dar 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamina (802 mg, 71%) como um óleo incolor: ES-HRMS m/z calculado para $C_{23}H_{33}N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 464,2214, observado 464,2208; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 6 H), 3,13 (s, 3H), 3,80 (s, 2 H), 4,48 (brs, 2 H), 5,38 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,3 Hz, 1 H).

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-

2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 99 mg, 0,38 mmol), 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-amina (85 mg, 0,49 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (208 mg, 0,46 mmol), N,N-diidopropiletilamina (148 mg, 1,15 mmol) em diclorometano (5 ml) foi agitada durante 18 h sob nitrogênio a 23°C. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g gel de sílica; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (117 mg, 74%) como uma espuma branca: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observado $[M+H]^+$ 405; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 - 1,36 (m, 2 H) 1,10 (br. s., 6 H) 1,38 - 2,10 (m, 9 H) 3,20 (br. s., 3 H) 3,78 (br. s., 3 H) 3,88 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 3,96 (br. s., 2 H) 4,09 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,74 - 4,89 (m, 1 H) 5,10 (br. s., 1 H) 6,57 (br. s., 1 H) 7,32 (br. s., 1 H) 8,85 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 6

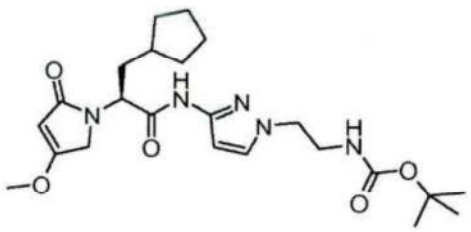
(S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OZO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-N-(1-METIL-1H-pirazol-3-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 83 mg, 0,32 mmol) em benzeno (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (49 mg, 0,38 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (2 gotas). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 1,5 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (10 ml) e tratada com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (52 mg, 0,53 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (127 mg, 0,97 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C sob nitrogênio, durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com cloreto de metileno, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g; 50% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida (44 mg, 41%) como um sólido branco amorfo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{24}N_4O_3$ $[M]^+$ 332, observado $[M+H]^+$ 333; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,89 (m, 11 H) 3,72 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 3,95 (d, J = 17,9 Hz, 1 H) 4,31 (d, J = 17,9 Hz, 1 H) 4,77 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,37 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,65 (s, 1 H).

EXEMPLO 7

ÉSTER t-butílico DE ÁCIDO (2-{3-[(S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONILAMINO]-PIRAZOL-1-IL}-ETIL)-CARBÂMICO



A uma solução de 3-nitro-^{1}H- pirazol (preparada como no exemplo 5, 1,56 g, 13,79 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (20 ml), uma dispersão a 60% de hidreto de sódio em óleo mineral (592 mg, 25,72 mmol) foi adicionada enquanto agitando sob nitrogênio. Após a efervescência cessar e a mistura ser agitada durante mais 15 min, éster *t*-butílico de ácido (2-bromoetil)-carbâmico (3,94 g, 17,58 mmol) foi adicionado. A mistura continuou a agitar sob nitrogênio durante mais 12 h. O solvente foi removido in vacuo, diluído com diclorometano e então lavada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N, e uma solução de cloreto de sódio saturada. O produto bruto assim obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% de acetato de etila/hexanos a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar 1-(éster *t*-butílico de ácido 2-etil-carbâmico)-3-nitro-1H-pirazol (1,07 g, 30%) como um sólido branco.

A uma solução contendo 1-(éster *t*-butílico de ácido 2-etil-carbâmico)-3-nitro-1H-pirazol (205 mg, 0,80 mmol) em etanol (10 ml), paládio, 10%/p sobre carbono ativado, úmido (~50 mg) foram adicionados à solução. O frasco foi carregado com gás de hidrogênio (via balão) e a mistura foi agitada durante 3 h a 25°C. A mistura foi passada através de uma rolha de celite e concentrada *in vacuo* para dar 1-(éster *t*-

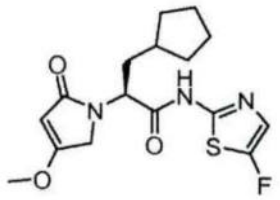
butílico de ácido 2-etil-carbâmico)-3-nitro-1H-pirazol (177 mg, 86%) como um sólido.

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 78 mg, 0,30 mmol) em benzeno (8 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (46 mg, 0,36 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (8 ml) e tratada com 1-(éster *t*-butílico de ácido 2-etil-carbâmico)-3-nitro-1H-pirazol (82 mg, 0,36 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (118 mg, 0,90 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar éster *t*-butílico de ácido (2-{3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-1-il}-carbâmico (65 mg. 47%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{35}N_5O_5$ $[M]^+$ 461, observado $[M+H]^+$ 462; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,88 (m, 11 H) 1,36 (s, 9 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,96 (m, J = 17,8 Hz, 1 H) 3,99 - 4,05 (m, 2 H) 4,32 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,78 (dd, J = 9,8, 5,3 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,74 - 7,04 (m, 1 H) 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 8

(S)-3-CICLOPENTIL-N-(5-FLUORO-TIAZOL-2-IL)-2-(4-METÓXI-2-OXO-

2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

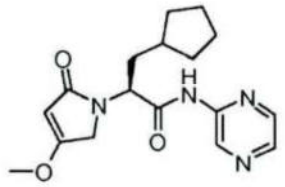


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 81 mg, 0,32 mmol), cloridrato de 5-fluoro-tiazol-2-ilamina (preparado como no exemplo 1, Pedido Internacional US WO 2006016174, 55 mg, 0,35 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (172 mg, 0,38 mmol), N,N-diisopropiletilamina (146 mg, 1,12 mmol) em diclorometano (5 ml) foi agitada durante 18 h sob nitrogênio a 23°C. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturado e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g sílica gel; 20% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-ciclopentil-N-(5-fluoro-tiazol-2-il)-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (4 mg, 4%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{20}FN_3O_3S$ $[M]^+$ 353, observado $[M+H]^+$ 354; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (br. s., 2 H) 1,41 - 2,12 (m, 9 H) 3,82 (s, 3 H) 3,95 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,12 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,96 (dd, J = 9,1, 6,6 Hz, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1 H).

EXEMPLO 9

(S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-

N-PIRAZIN-2-IL-PROPIONAMIDA

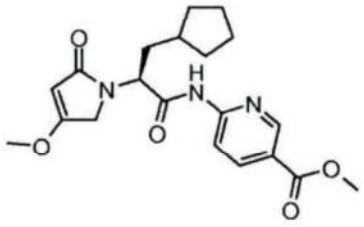


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 106 mg, 0,41 mml) em benzeno (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (55 mg, 0,43 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (10 ml), e tratada com pirazin-2-ilamina (42 mg, 0,43 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (161 mg, 1,23 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturado e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (5 mg, 3%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $[M]^+$ 330, observado $[M+H]^+$ 331; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,13 - 1,23 (m, 2 H) 1,48 - 1,98 (m, 8 H) 1,98 - 2,09 (m, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 3,94 (d, J = 17,5 Hz, 1 H) 4,03 (d, J = 17,5 Hz, 1 H) 4,83 (dd, J = 9,1, 6,5 Hz, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 8,28 (dd, J = 2,6, 1,5 Hz,

1 H) 8,33 (d, J = 2,6 Hz, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,47 (d, J = 1,5 Hz, 1 H).

EXEMPLO 10

ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 6-[(S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONILAMINO]-NICOTÍNICO

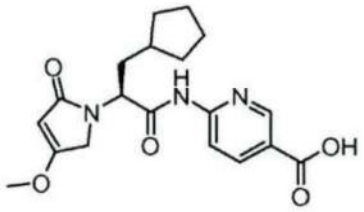


Uma solução de (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 49,4 mg, 0,20 mmol) em benzeno (5 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (26 mg, 0,20 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico (37 mg, 0,23 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (45 mg, 0,34 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 12 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g; 0% a 10% de metano/diclorometano) para dar éster metílico de ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico (27 mg, 36%)

como um sólido laranja claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{25}N_3O_5$ $[M]^+$ 387, observado $[M+H]^+$ 388; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 0,98 - 1,37 (m, 2 H) 1,37 - 2,13 (m, 9 H) 3,80 (br. s., 3 H) 3,84 - 4,15 (m, 2 H) 3,91 (br. s., 3 H) 4,89 (br. s., 1 H) 5,16 (br. s., 1 H) 7,99 - 8,38 (m, 2 H) 8,90 (br. s., 1 H) 9,34 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 11

ÁCIDO 6-[(S)-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONILAMINO]-NICOTÍNICO

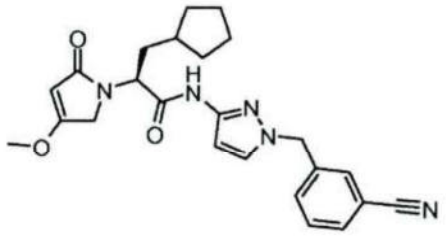


Uma solução de éster metílico de ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]nicotínico (preparada como no exemplo 10, 62 mg, 0,16 mmol) em tetraidrofurano (2 ml) foi tratada com uma solução de hidróxido de lítio monoidratado (8 mg, 0,18 mmol) em água (1 ml). A mistura foi agitada durante 1 h. Então, foi acidulada com ácido clorídrico aquoso 2N e diluída com diclorometano, lavada com solução de cloreto de sódio saturado e secada para dar ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico, (23 mg, 39%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{23}N_3O_5$ $[M]^+$ 373, observado $[M+H]^+$ 374; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,97 (m, 11 H) 3,79 (s, 3 H) 4,01 (d, J = 17,9 Hz, 1 H) 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1 H) 4,93 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H) 5,18 (s, 1 H) 8,12 (d, J = 8,5

Hz, 1 H) 8,24 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,83 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 11,18 (s, 1 H) 12,81 (br. s., 1 H.

EXEMPLO 12

(S)-N-[1-(3-CIANO-BENZIL)-1H-pirazol-3-IL]-3-CICLOPENTIL-2-(4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de 3-nitropirazol (preparada como no exemplo 5, 938 mg, 8,3 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 ml) foi tratada com hidreto de sódio (519 mg, suspensão a 60%, 12,97 mmol). A efervescência foi observada. A mistura foi agitada durante 30 min. Então, uma solução de 1-bromo-3-ciano-tolueno (2,14 g, 10,37 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 ml) foi adicionada. A mistura foi agitada durante 24 h em temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com água, e extraída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 90% de acetato de etila/hexanos) para dar 3-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrila (1,17 g, 59%), como um sólido branco.

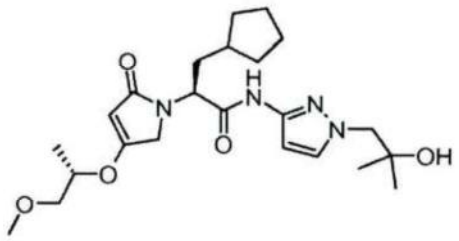
Uma solução de 3-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrila (507 mg, 2,22 mmol) em etanol (25 ml) foi hidrogenada em um hidrogenador Parr usando 10% de paládio

sobre carbono (53 mg, 0,05 mmol) durante 4 h em 50 psi (345 kPa) em temperatura ambiente. O produto foi isolado após filtração através de uma rolha de Celite e purificação por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar 3-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrila (283 mg, 64%) como um sólido laranja claro.

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 86 mg, 0,34 mmol) em benzeno (8 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (59 mg, 0,46 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 1 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (10 ml) e tratada com 3-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-benzonitrila (96 mg, 0,46 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (133 mg, 1,02 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada para dar (S)-N-[1-(3-ciano-benzil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (137 mg, 93%) como uma espuma branca indefinida: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{27}N_5O_3$ $[M]^+$ 433, observado $[M+H]^+$ 434; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 - 1,90 (m, 11 H) 3,76 (s, 3 H) 3,94 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,30 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,66 - 4,80 (m, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 5,28 (s, 2 H) 6,46 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 13

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-((S)-2-METÓXI-1-METIL-ETÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

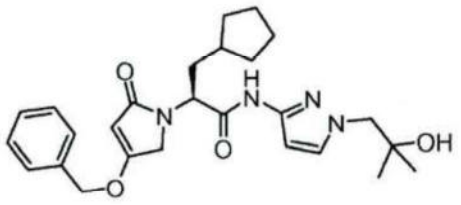


Uma solução de (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (preparada como no exemplo 1, 35 mg, 0,09 mmol) em uma solução de ácido acético (5 ml) saturada (gasosa) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 75°C durante 2 h. Após isso, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada. O resíduo foi adicionado a (S)-1-metóxi-propan-2-ol (162 mg, 1,76 mmol) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi aquecida a 90°C durante 18 h. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O produto bruto foi purificado usando HPLC de fase reversa (Biosystems MDS-SCIEX LC/MS, Pursuit C-18 2 x 10 mm, água/acetonitrila 0,05% de ácido trifluoroacético) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metóxi-1-metil-etóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (3 mg, 9%)

como uma espuma branca: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 448, observado $[M+H]^+$ 449; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,08 - 1,25 (m, 2 H) 1,16 (s, 6 H) 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 1,43 - 2,07 (m, 9 H) 3,40 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 2 H) 3,66 (br. s., 1 H) 3,90 - 4,00 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 3,95 (s, 2 H) 4,08 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,34 - 4,47 (m, 1 H) 4,80 (dd, J = 8,9, 6,5 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,67 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 8,85 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 14

(S)-2-(4-BENZILÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-PROPIONAMIDA

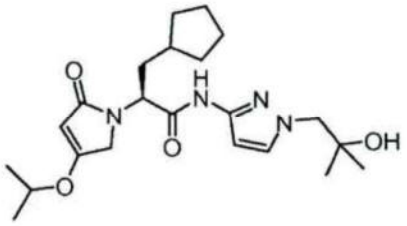


Uma solução de (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (preparada como no exemplo 1, 94 mg, 0,24 mmol) em um ácido acético saturado (gasoso) com ácido clorídrico (5 ml) foi aquecida em um tubo vedado a 75°C durante 2 h.Após esse período, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada. O resíduo foi adicionado a álcool benzílico (1000 mg, 9,15 mmol), e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg), cloreto de césio hexaidratado (0,3 g) sobre gel de sílica (Sabitha, G.; Reddy, M. N.; Sudhakar, K.; Yadav, J. S.; Letters Org. Chem, 2005, 2, 763-766). A mistura foi agitada em temperatura ambiente

durante 72 h. A mistura da reação foi concentrada e o resíduo dissolvido em diclorometano. A camada orgânica foi lavada com solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada, e secada sobre sulfato de magnésio e purificada por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-2-(4-benziloxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-3-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (6 mg, 5%): LR- ES-MS m/z calculada para $C_{26}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 466, observado $[M+H]^+$ 467; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,77 (br. s., 1 H) 1,08 (br. s., 2 H) 1,08 (br. s., 6 H) 1,32 - 2,07 (m, 8 H) 2,89 (br. s., 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 1 H) 3,88 (br. s., 2 H) 3,98 - 4,15 (m, 1 H) 4,78 (br. s., 1 H) 4,92 (br. s., 2 H) 5,16 (br. s., 1 H) 6,61 (br. s., 1 H) 7,08 - 7,43 (m, 5 H) 8,81 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 15

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-ISOPROPÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



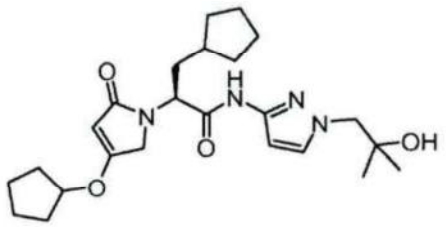
Uma solução de (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (como preparado no exemplo 1, 1,20 g, 3,08 mmol) em uma solução (15 ml) de ácido acético

saturada (gasoso) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 50°C durante 3 h. Após esse período, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada para dar (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida como um óleo amarelo pesado (990 mg, 85%).

(S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (100 mg, 0,27 mmol) foi adicionada a álcool isopropílico (10 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (52 mg, 47%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 418, observado $[M+H]^+$ 419; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,06 (m, 1 H) 1,25 (m, 1 H) 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6 H) 1,35 - 1,87 (m, 9 H) 3,90 (d, J = 17,6 Hz, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,28 (d, J = 17,6 Hz, 1 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,76 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 16

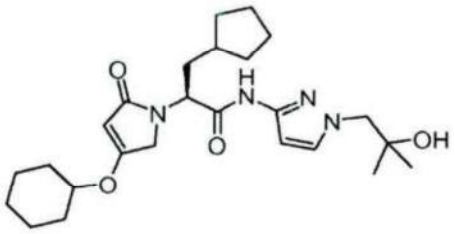
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-CICLOPENTILÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



(S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidinj-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no exemplo 15, 275 mg, 0,73 mmol) foi adicionada a álcool ciclopentílico (12 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia de coluna de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (155 mg, 48%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{36}N_4O_4$ $[M]^+$ 444, observado $[M+H]^+$ 445; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 6 H) 1,17 - 2,04 (m, 19 H) 3,80 - 3,99 (m, 3 H) 4,28 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,67 (br. s., 2 H) 4,72 - 4,84 (m, 1 H) 5,09 (br. s., 1 H) 6,42 (br. s., 1 H) 7,52 (br. s., 1 H) 10,71 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 17

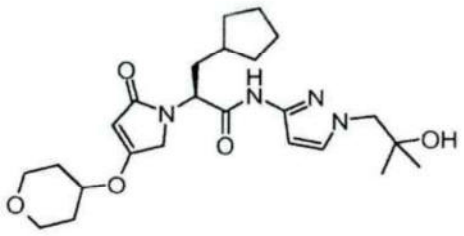
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-CICLOEXILÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL) PROPIONAMIDA



(S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no exemplo 15, 90 mg, 0,24 mmol) foi adicionada a álcool cicloexílico (5 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-cicloexilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (40 mg, 36%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observado $[M+H]^+$ 459; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,06 - 2,03 (m, 21 H) 3,84 - 3,98 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 1 H) 4,30 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,70 - 4,82 (m, 1 H) 5,15 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

EXEMPLO 18

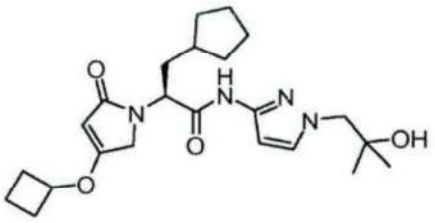
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[2-OXO-4-(TETRAIDRO-PIRAN-4-ILÓXI)-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



(S)-3-Ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no exemplo 15, 100 mg, 0,27 mmol) foi adicionada a tetraidro-piran-4-ol (2 ml), e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 3 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetraidro-piran-4-ilóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida (38 mg, 31%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 460, observado $[M+H]^+$ 461; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,05 (br. s., 3 H) 1,11 - 1,91 (m, 13 H) 1,90 - 2,05 (m, 2 H) 3,38 - 3,55 (m, 2 H) 3,72 - 3,86 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,94 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 4,32 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 4,38 - 4,52 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 19

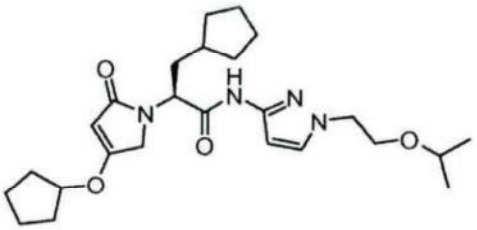
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-CICLOBUTÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



(S)-3-Ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida como no exemplo 15, 100 mg, 0,27 mmol) foi adicionada a álcool ciclobutílico (5 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (60 mg, 53%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 430, observado $[M+H]^+$ 431; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,14 - 1,90 (m, 13 H) 1,94 - 2,15 (m, 2 H) 2,32 - 2,46 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 3,92 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,30 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,53 - 4,65 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,76 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 20

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-ISOPROPÓXI-ETIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-CICLOPENTILÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 300 mg, 1,19 mmol) em diclorometano (15 ml) foi tratada com 1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada no Pedido Internacional US WO 2008021032 exemplo 101, 220 mg, 1,30 mmol), reagente hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (630 mg, 1,42 mmol) e trietilamina (360 mg, 3,56 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida como um óleo amarelo pesado, (293 mg, 61%): LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observado $[M+H]^+$ 405.

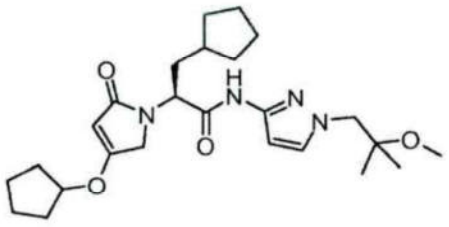
Uma solução de (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (290 g, 0,72 mmol) em um ácido acético (15 ml) saturado (gasoso) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 50°C durante 3 h. Após isso,

a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada para dar (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (220 mg, 79%) como um óleo amarelo pesado.

(S)-3-Ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il-propionamida (110 mg, 0,28 mmol) foi adicionada a álcool ciclopentílico (10 ml), e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 3 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentil-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (68 mg, 53%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observado $[M+H]^+$ 459; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, J = 6,0 Hz, 6 H) 1,05 - 2,02 (m, 19 H) 3,42 - 3,54 (m, 1 H) 3,66 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 3,90 (d, J = 17,7 Hz, 1 H) 4,09 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,27 (d, J = 17,7 Hz, 1 H) 4,63 - 4,71 (m, 1 H) 4,71 - 4,84 (m, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,38 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

EXEMPLO 21

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-METÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-CICLOPENTILÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 100 mg, 0,40 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no exemplo 5, 74 mg, 0,43 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (210 mg, 0,47 mmol) e trietilamina (120 mg, 1,19 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (112 mg, 70%) como um óleo amarelo pesado: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observado $[M+H]^+$ 405.

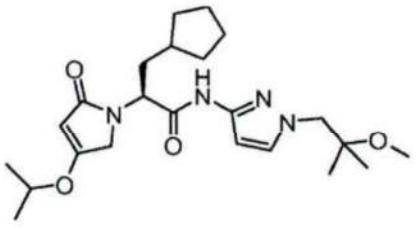
Uma solução de (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (225 mg, 0,56 mmol) em um ácido acético (10 ml) saturado (gasoso) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 50°C durante 4 h. Após isso, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e

concentrada para dar (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (150 mg, 69%) como um óleo amarelo pesado.

(S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioco-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (170 mg, 0,44 mmol) foi adicionada a álcool ciclopentílico (10 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 3 h, A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (63 mg, 32%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{38}N_4O_4$ $[M]^+$ 458, observado $[M+H]^+$ 459; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (br. s., 3 H) 1,07 (br. s., 3 H) 1,16 - 2,02 (m, 19 H) 3,15 (s, 3 H) 3,90 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,28 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,62 - 4,72 (m, 1 H) 4,72 - 4,82 (m, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

EXEMPLO 22

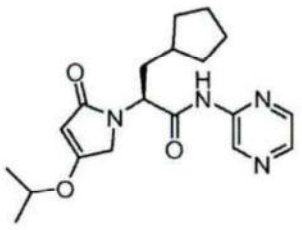
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-METÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-ÍRAZOL-3-IL]-2-(4-ISOPROPÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



(S)-3-Ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no exemplo 21, 150 mg, 0,44 mmol) foi adicionada a álcool isopropílico (10 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metano/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (24 mg, 14%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{36}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observado $[M+H]^+$ 433; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 3 H) 1,06 (m, 1H) 1,07 (br. s., 3 H) 1,26 (m, 1H) 1,27 (d, J = 6,0 Hz, 6 H) 1,36 - 1,90 (m, 9 H) 3,15 (s, 3 H) 3,90 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 4,28 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 4,37 - 4,51 (m, 1 H) 4,77 (dd, J = 10,0, 3,9 Hz, 1 H) 5,12 (s, 1 H) 6,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 10,71 (s, 1 H).

EXEMPLO 23

(S)-3-CICLOPENTIL-N-(PIRAZIN-2-IL)-2-(4-ISOPROPÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-

2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 1, 300 mg, 1,19 mmol) em benzeno (5 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (180 mg, 1,42 mmol) e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com aminopirazina (125 mg, 1,30 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (460 mg, 3,56 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturado e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/acetato de etila) para dar (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (312 mg, 80%) como um óleo amarelo escuro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{22}N_4O_3$ $[M]^+$ 330, observado $[M+H]^+$ 331.

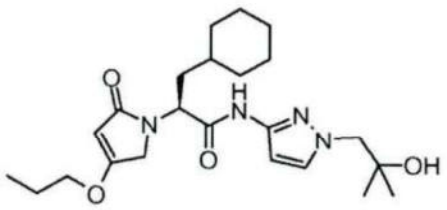
Uma solução de (S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (310 mg, 0,94 mmol) em um ácido acético (15 ml) saturado (gasoso) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 50°C durante 3 h. Após isso, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada para dar (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-pirazin-2-il)-propionamida como um óleo amarelo pesado (108 mg, 36%).

(S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (108 mg, 0,34 mmol) foi adicionada a álcool isopropílico (10 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico

hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 2 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 5% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida (8 mg, 6%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 358, observado $[M+H]^+$ 359; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s, 3 H), 1,05 (br. s, 3 H), 1,06 - 1,13 (m, 1 H), 1,19 - 1,32 (m, 1 H), 1,36 - 1,98 (m, 9 H), 3,90 (d, J=17,8 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=17,8 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,64 - 4,72 (m, 1 H), 4,76 (dd, J=10,3, 3,9 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 10,71 (s, 1H).

EXEMPLO 24

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(2-OXO-4-PROPÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Uma suspensão de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (8,42 g, 37,97 mmol) em acetonitrila (50 ml) foi tratada com trietilamina (6,0 ml, 43,05 mmol). A mistura foi então aquecida a 60°C e mantida nessa temperatura durante 1 h. Então, mais trietilamina (3,5 ml, 25,11 mmol) foi adicionada seguido por metil-4-cloro-3-metóxi-(E)-2-butenoato (5,0 g, 30,38 mmol) em acetonitrila (25 ml), através de funil de adição. A mistura foi então

aquecida em refluxo diminuindo em um banho de óleo pré-aquecido mantido a 100°C durante 18 h, sob nitrogênio. A mistura foi resfriada para 25°C, e o cloridrato de trietilamônio precipitado foi filtrado. O sobrenadante foi concentrado e purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g; 10% a 90% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (3,63 g, 43%) como um óleo amarelo escuro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{23}NO_4$ $[M]^+$ 281, observado $[M+H]^+$ 282.

A uma solução contendo éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (1,82 g, 6,48 mmol) em tetraidrofurano (15 ml) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (8,4 ml, 1,0 M, 8,42 mmol). A mistura foi agitada a 25°C durante 2 h, acidulada com ácido clorídrico aquoso 2N. A mistura foi extraída com acetato de etila (2x30 ml). As camadas orgânicas combinadas foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico, (1,35 g, 75%) como um sólido amarelo.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (1,3 g, 4,87 mmol) em diclorometano (25 ml) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 830 mg, 5,36 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(diclorometano)fosfônio (2,60 g, 5,84 mmol) e trietilamina (1,48 g, 14,61 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da

reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (1,0 g, 51%) como um óleo amarelo pesado: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observado $[M+H]^+$ 405.

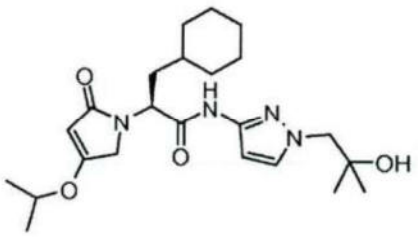
Uma solução de (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ol]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (1,90 g, 4,70 mmol) em um ácido acético saturado (10 ml) (gasoso) com ácido clorídrico foi aquecida em um tubo vedado a 50°C durante 3 h. Após isso, a mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente, e concentrada para dar (S)-3-cicloexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (1,85 g, 99%) como um óleo amarelo pesado.

(S)-3-cicloexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (100 mg, 0,26 mmol) foi adicionada a álcool n-propílico (3 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 3 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (24 mg, 22%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z

calculado para $C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observado $[M+H]^+$433; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,82 - 0,95 (m, 5 H), 0,96 - 1,14 (m, 2 H), 1,27 (d, J=6,0 Hz, 6 H), 1,37 - 1,89 (m, 11 H), 3,90 (d, J=17,6 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,28 (d, J=17,6 Hz, 1 H), 4,44 (d, J=6,0 Hz, 2 H), 4,67 (s, 1 H), 4,76 (dd, J=10,3, 3,9 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 6,42 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 25

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-(4-ISOPROPÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

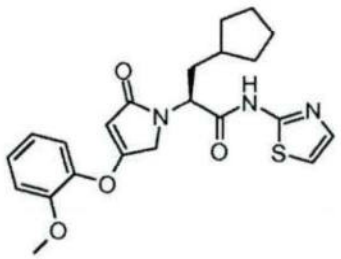


(S)-3-Cicloexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no exemplo 24, 100 mg, 0,26 mmol) foi adicionada a álcool isopropílico (10 ml) e ácido tolueno-4-sulfônico hidratado (10 mg). A mistura foi agitada a 100°C durante 4 h. A mistura da reação foi concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (20 mg, 18%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para

$C_{22}H_{34}N_4O_4$ $[M]^+$ 432, observado $[M+H]^+$ 433; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,21 (m, 6 H) 1,02 (s, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,25 (d, J = 2,7 Hz, 3 H) 1,27 (d, J = 2,7 Hz, 3 H) 1,43 - 1,83 (m, 7 H) 3,78 - 3,90 (m, 1 H) 3,87 (s, 2 H) 4,27 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,36 - 4,51 (m, 1 H) 4,65 (s, 1 H) 4,82 (dd, J = 11,0, 4,7 Hz, 1 H) 5,11 (s, 1 H) 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,68 (s, 1 H).

EXEMPLO 26

(S)-3-CICLOPENTIL-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-TIAZOL-2-IL-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de acetoacetato de etila (15,0 g, 0,12 mol) em éter de petróleo (30 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado pentacloreto de fósforo (12,7 g, 0,06 mol) gradualmente. Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 1 h. Quando do término da reação, água (50 ml) foi adicionada em pequenas porções, transferida para um funil separador e as camadas separadas, seguido por lavar a camada aquosa com éter de petróleo (2x50 ml). Os extratos combinados de éter de petróleo foram lavados com uma solução de carbonato de potássio a 20%, seguido por uma solução de cloreto de sódio saturada, e secada sobre sulfato de magnésio. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas para dar um óleo

amarelo. A destilação do resíduo rendeu éter etílico de ácido 3-cloro-but-2-enoico (7,4 g, 43%) como um óleo límpido: LR-ES-NS m/z calculado para $C_6H_9ClO_2$ $[M]^+$ 148, observado $[M+H]^+$ 149.

A uma mistura agitada de metal de sódio (340 mg, 14,81 mmol) dissolvida em etanol (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 2-metóxi-fenol (1,67 g, 13,47 mmol) e éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enoico (2,0 g, 13,47 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 1 h. Quando do término da reação, o etanol foi removido *in vacuo* e água (50 ml) foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 ml). O excesso de fenol foi removido lavando as camadas de acetato de etila combinadas com solução de hidróxido de sódio a 5% (2x50 ml). A solução de acetato de etila foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,58 g, 50%) como um óleo límpido: LR- ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{16}O_4$ $[M]^+$ 236, observado $[M+H]^+$237.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,80 g, 7,63 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N-bromossuccinimida (1,49 g, 8,39 mmol) e peróxido de benzoíla (0,21 g, 0,61 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 4 h. A mistura da reação foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por

filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (2,0 g, 84%) como um óleo amarelo: LR-ES- MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}BrO_4$ $[M]^+$ 314, observado $[M+H]^+$ 315.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiônico (preparada como no exemplo 1, 1,05 g, 5,08 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada trietilamina (500 mg, 4,94 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (500 mg, 4,94 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,45 g, 4,62 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada, e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (500 mg, 30%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 359, observado $[M+H]^+$ 360.

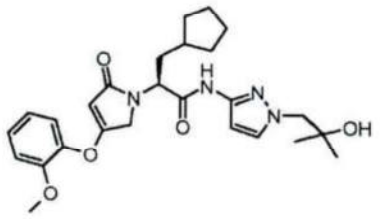
A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (500 mg, 1,39 mmol) dissolvida em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (76 mg, 1,81 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (300 mg, 81%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 345, observado $[M+H]^+$ 346.

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (135 mg, 0,39 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 2-aminotiazol (43 mg, 0,43 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (208 mg, 0,47 mmol) e N,N-diidopropiletilamina (150 mg, 1,17 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido (clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-

metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida (8 mg, 6%) como um sólido marrom: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{25}N_3O_4S$ $[M]^+$ 427, observado $[M+H]^+$ 428 ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 2,00 (m, 11 H) 3,81 (s, 3 H) 4,20 (d, J = 18,2 Hz, 1 H) 4,48 (d, J = 18,2 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,91 (dd, J = 10,3, 4,5 Hz, 1 H) 7,00 (td, J = 7,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 3,6 Hz, 1 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 3,6 Hz, 1 H) 12,51 (s, 1 H).

EXEMPLO 27

(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA

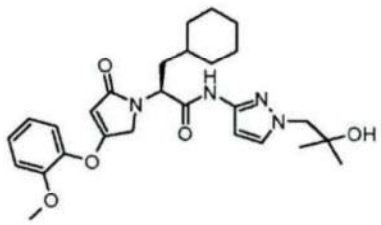


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 26, 150 mg, 0,43 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032) exemplo 80, 75 mg, 0,48 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (230 mg, 0,52 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (170 mg, 1,30 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido

clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (47 mg, 22%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 482, observado $[M+H]^+$483; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,94 (m, 11 H) 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,13 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,81 (dd, J = 10,4, 4,7 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 28

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (776 mg, 3,50 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de

nitrogênio, foi adicionada trietilamina (365 mg, 3,61 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (360 mg, 3,60 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico)preparado como no exemplo 26, 1,0 g, 3,18 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (400 mg, 34%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{27}NO_5$ $[M]^+$ 373, observado $[M+H]^+$ 374.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (400 mg, 1,07 mmol) dissolvida em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (60 mg, 1,39 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas

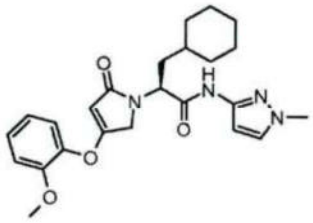
com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (375 mg, 98%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 359, observado $[M+H]^+$ 360.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (375 mg, 1,04 mmol) em diclorometano (15 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (164 mg, 1,06 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (150 mg, 2,00 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 178 mg, 1,15 mmol). A mistura da reação foi então agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (200 mg, 40%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{36}N_4O_5$ $[M]^+$ 496, observado $[M+H]^+$497; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 - 1,35 (m, 6 H) 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,49 - 1,89 (m, 7 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,10 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 4,82 - 4,96

(m, 1 H) 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 29

(S)-3-CICLOEXIL-N-(1-METIL-1H-pirazol-3-IL)-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA

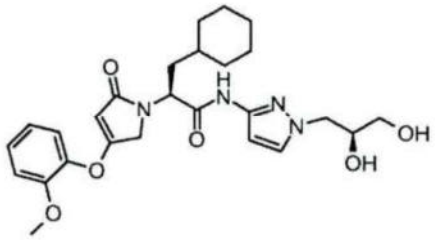


Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 28, 200 mg, 0,56 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (87 mg, 0,56 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,58 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-metil-1H-pirazol-3-amina (60 mg, 0,61 mmol). A mistura da reação foi então agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-cicloexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (80 mg, 33%) como um sólido

amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4$ $[M]^+$ 438, observado $[M+H]^+$439; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 1,28 (m, 6 H) 1,44 - 1,86 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,10 (d, J = 18,2 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 18,2 Hz, 1 H) 4,71 (s, 1 H) 4,89 (dd, J = 10,6, 5,1 Hz, 1 H) 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,21 (d, J = 7,5 Hz, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

EXEMPLO 30

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(SS)-2,3-DIISEÓXI-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no exemplo 5, 3,00 g, 26,55 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio sólido (11,0 g, 79,65 mmol) e (R)-(+)-glicidol (3,93 g, 53,10 mmol) e colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C durante 1 h em um banho de óleo. Após esse período, a *N,N*-dimetilformamida foi removida *in vacuo*. A purificação pelo sistema Analogix Intelliflash (coluna de 80 g, 0% a 10% de metanol/diclorometano) deu (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,28 g, 46%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observado $[M+H]^+$ 188.

Em uma garrafa com agitador Parr foram colocados

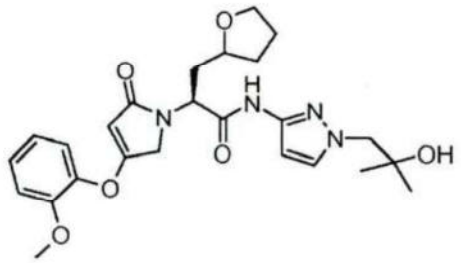
(S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,28 g, 12,19 mmol), 10% de paládio sobre carbono ativado (200 mg) e etanol (30 ml). A garrafa foi então colocada no agitador Parr a 50 psi (345 kPa) de pressão de hidrogênio durante 5 h. A reação foi então filtrada através de um chumaço de celite e lavada com etanol e concentrada *in vacuo* para dar (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (1,69 g, 88%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_{11}N_3O_2$ $[M]^+$ 157, observado $[M+H]^+$ 158.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 28, 210 mg, 0,58 mmol) em diclorometano (10 l) foi tratada com cloreto de oxalila (0,35 ml, 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (140 mg, 0,88 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (225 mg, 1,75 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g;0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-((S-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (37 mg, 13%) como um sólido branco indefinido:

LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observado $[M+H]^+$499; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 - 1,38 (m, 6 H) 1,47 - 1,86 (m, 7 H) 3,17 - 3,41 (m, 2 H) 3,63 - 3,97 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,03 - 4,15 (m, 2 H) 4,50 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,65 - 4,77 (m, 2 H) 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,92 - 7,06 (m, 1 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 31

(S)-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDRO-FURAN-2-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de (L)-2-furilalanina (2,00 g, 12,89 mmol) em metanol (30 ml) foi tratada com trietilamina (1,96 g, 19,34 mmol) e di-t-butil-dicarbonato (3,09 g, 14,18 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 30 min a 60°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e diluída com acetato de etila, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para dar ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-furan-2-il-propiônico (3,88 g, 100%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{17}NO_5$ $[M]^+$ 255, observado $[M+H]^+$256.

Em uma garrafa com agitador Parr foram colocados ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-furan-2-il-propiônico (3,88 g, 15,22 mmol), óxido de platina (200 mg) e acetato de etila (40 ml). A garrafa foi então colocada sobre o agitador Parr a 50 psi (345 kPa) de pressão de hidrogênio durante 5 h. A reação foi então filtrada através de um chumaço de celite e lavada com acetato de etila e concentrada *in vacuo* para dar ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (3,60 g, 91%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{21}NO_5$ $[M]^+$ 259, observado $[M+H]^+$ 260.

Uma solução de ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (3,60 g, 13,90 mmol) em cloreto de hidrogênio metanólico saturado (30 ml) foi aquecida a 50°C durante 18 h em um tubo vedado. A mistura foi resfriada para 25°C e a solução foi concentrada até secura para render cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (2,20 g, 76%) como um óleo amarelo pesado.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (0,74 g, 3,50 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada trietilamina (360 mg, 3,59 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (360 mg, 3,59 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (preparado como no exemplo 26, 1,00 g, 3,18 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e

agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 10% de metano/diclorometano) para dar éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (316 mg, 27%) como um óleo amarelo: LR- ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 361, observado $[M+H]^+$ 362.

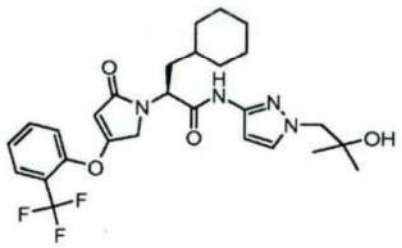
A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (315 mg, 0,87 mmol) dissolvida em tetraidrofurano (10 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (48 mg, 1,13 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar ácido (S)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-3-(tetraidro-furan-2-il)-propiônico (176 mg, 58%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{21}NO_6$ $[M]^+$ 347, observado $[M+H]^+$ 348.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-

propiônico (90 mg, 0,26 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 Exemplo 80, 45 mg, 0,29 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (140 mg, 0,31 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,78 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada, e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metal diclorometano) para dar (S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-2-il)-propionamida (45 mg, 36%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observado $[M+H]^+$ 485; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,35 - 2,11 (m, 6 H) 3,54 - 3,79 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18,4,22 (2 x d, J = 18,0, 1 H) 4,45 (d, J = 18,0 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,77 - 4,91 (m, 1 H) 6,40 - 6,48 (m, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 7,51 - 7,56 (m, 1 H) 10,70,10,73 (2 x s, 1H).

EXEMPLO 32

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[2-OXO-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENÓXI)-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de metal de sódio (340 mg, 14,81 mmol) dissolvida em etanol (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foram adicionados 2-hidróxi-benzotrifluoreto (2,20 g, 13,47 mmol) e éster etílico de ácido cloro-but-2-enoico (preparados como no exemplo 26, 2,0 g, 13,47 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 1 h. Quando do término da reação, o etanol foi removido *in vacuo* e água (50 ml) foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (3x30 ml). O excesso de fenol foi removido lavando as camadas de acetato de etila combinadas cm uma solução aquosa a 5% de hidróxido de sódio (2x50 ml). A solução de acetato de etila foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2-trifluoro-fenóxi)-but-2-enoico (540 mg, 16%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{13}F_3O_3$ $[M]^+$ 274, observado $[M+H]^+$ 275.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2-trifluoro-fenóxi)-but-2-enoico (1,15 g, 4,20 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foram adicionados N-bromossuccinimida (0,75 g, 4,20 mmol) e peróxido de benzoíla

(0,11 g, 0,34 mol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 4 h. A mistura da reação foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-trifluoro-fenóxi)-but-2-enoico (690 mg, 46%) como um óleo amarelo: LR- ES-MS m/z calculado para Ci3Hi2BrF3O3 $[M]^+$ 314, observado $[M+H]^+$ 315.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (480 mg, 2,14 mmol) dissolvida em acetonitrila (8 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada trietilamina (230 mg, 2,20 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (220 mg, 2,20 mmol) e acetonitrila (8 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-trifluoro-fenóxi)-but-2-enoico (690 mg, 1,95 mmol) em acetonitrila (8 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenóxi)-2,5-

diidro=pirrol-1-il]-propiônico (220 mg, 27%) como um óleo amarelo escuro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{24}F_3NO_4$ $[M]^+$ 411, observado $[M+H]^+$412.

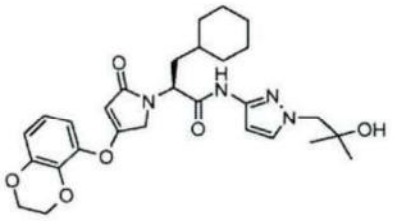
A uma mistura magneticamente agitada de éster metílico de ácido ((S)-3-cicloexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (30 mg, 0,68 mol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (145 mg, 70%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{22}F_3NO_4$ $[M]^+$ 397, observado $[M+H]^+$ 398.

Uma solução de ácido ((S)-3-cicloexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenóxi)-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (145 mg, 0,37 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 62 mg, 0,40 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio e N,N-diisopropiletilamina (141 mg, 1,10 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de

sódio saturada, e secada sobre sulfato de magnésio.A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-trifluoro-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (54 mg, 28%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{33}F_3N_4O_4$ $[M]^+$ 534, observado $[M+H]^+$ 535; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,30 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,63 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,60 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,47 - 7,57 (m, 2 H) 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 33

(S)-3-CICLOEXIL-2-[4-(2,3-DIIDRO-BENZO[1.4]DIOXIN-5-ILÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de 2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-ol (1,00 g, 6,58 mmol) e etil-2-butinoato (1,48 g, 13,16 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5,4]undec-7-eno (1,00 g, 6,58 mmol). Após o

término da adição, a mistura foi agitada a 130°C durante 2 h. Quando do término da reação, o tetraidrofurano foi removido *in vacuo* e o resíduo redissolvido e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de hidróxido de sódio aquosa a 5%, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-but-2-enoico (750 mg, 43%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{16}O_5$ $[M]^+$ 264, observado $[M+H]^+$ 265.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-but-2-enoico (0,75 g, 2,84 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (25 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foram adicionados N-bromossuccinimida (0,56 g, 3,12 mmol) e peróxido de benzoíla (0,08 g, 0,23 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 5 h. A mistura da reação foi então colocada no refrigerador durante a noite, Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g, 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-but-2-enoico (770 mg, 79%) como um óleo límpido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{15}BrO_5$ $[M]^+$ 342, observado $[M+H]^+$ 343.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (0,55 g,

2,46 mmol) dissolvida em acetonitrila (7 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (330 mg, 2,50 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (320 mg, 2,50 mmol) e acetonitrila (8 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-but-2-enoico (0,77 g, 2,24 mmol) em acetonitrila (8 ml) foi adicionada lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (540 mg, 61%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{27}NO_6$ $[M]^+$ 401, observado $[M+H]^+$ 402.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (540 mg, 1,35 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (74 mg, 1,75 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido

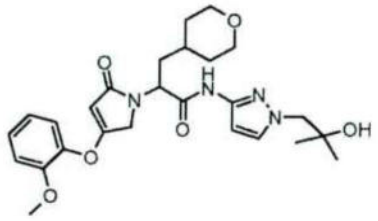
clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (430 mg, 83%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{25}NO_6$ $[M]^+$ 387, observado $[M+H]^+$ 388.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (200 mg, 0,52 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (81 mg, 0,52 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,54 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 88 mg, 0,57 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2Nm solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1.4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (117 mg, 43%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{36}N_4O_6$ $[M]^+$ 524, observado $[M+H]^+$ 525; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,74 - 1,33 (m, 6 H) 1,04 (s, 3

H) 1,06 (s, 3 H) 1,49 - 1,89 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,11 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,28 (s, 4 H) 4,52 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,84 (s, 1 H) 4,89 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,72 - 6,95 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 34

N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDROPIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido 2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (500 mg, 1,83 mmol) em diclorometano (15 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (285 mg, 1,85 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (260 mg, 1,92 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 312 mg, 2,01 mmol). A mistura da reação foi então agitada durante 18 h a 25°C sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para dar éster *t*-butílico de ácido [1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-2-

(tetraidro-piran-4-il)-etil]-carbâmico (700 mg, 93%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 410, observado $[M+H]^+$ 411.

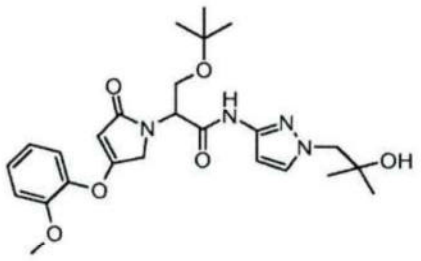
Uma solução de éster *t*-butílico de ácido [1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-etil]-carbâmico (700 mg, 1,17 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético (5 ml). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 30 min e então concentrada para dar sal de ácido trifluoroacético de 2-amino-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (720 mg, 99%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{26}N_4O_3$- CF_3COOH $[M]^+$ 310, observado $[M+H]^+$ 311.

A uma mistura agitada de ácido 2-amino-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamido trifluoroacético (300 mg, 0,70 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (95 mg, 0,74 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (90 mg, 0,74 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (preparado como no exemplo 26, 1,00 g, 3,18 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de

cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidropiran-4-il)-propionamida (34 mg, 11%) como um sólido marrom claro: LR- ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observado $[M+H]^+$ 499; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,11 - 1,50 (m, 3 H) 1,50 - 1,91 (m, 4 H) 3,08 - 3,33 (m, 2 H) 3,81 (br. s., 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,16 (m, J = 18,2 Hz, 1 H) 4,53 (d, J = 18,2 Hz, 2 H) 4,68 (s, 2 H) 4,71 (s, 1 H) 4,91 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,01 (td, J = 7,6, 1,7 Hz, 1 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 35

3-*T*-BUTÓXI-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-butóxi-propiônico (740 mg, 3,50 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada trietilamina (365 mg,

3,61 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (360 mg, 3,60 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (preparado no exemplo 26, 1,0 g, 3,18 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 3-*t*-butóxi-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (292 mg, 25%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{25}NO_6$ $[M]^+$ 363, observado $[M+H]^+$ 364.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido 3-*t*-butóxi-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (290 mg, 0,80 mmol) dissolvida em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (44 mg, 1,04 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre

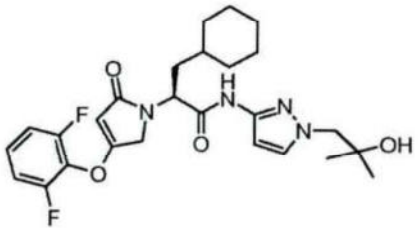
sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido 3-*t*-butóxi-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (212 mg, 76%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 349, observado $[M+H]^+$ 350.

Uma solução de ácido 3-*t*-butóxi-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (100 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,29 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,30 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 50 mg,0,32 mmol). A mistura da reação foi então agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar 3-*t*-butóxi-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida (45 mg, 32%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 486, observado $[M+H]^+$487; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 1,12 (s, 9 H) 3,64 - 3,78 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,15 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,45 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,73 (s, 1 H) 4,80 (dd, J = 7,1, 4,7 Hz, 1 H) 6,43 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 6,94 - 7,09 (m, 1 H) 7,13 - 7,39 (m, 3

H) 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,64 (s, 1 H).

EXEMPLO 36

(S)-3-CICLOEXIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de 2,6-difluoro fenol (1,00 g, 7,69 mmol) e etil-2-butinoato (1,72, 15,31 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,17 g, 7,69 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 130°C durante 2 h. Quando do término da reação, o tetraidrofurano foi removido *in vacuo* e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (1,56 g, 84%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{12}F_2O_3$ $[M]^+$ 242, observado $[M+H]^+$ 243.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (1,56 g, 6,45 mmol)

dissolvida em tetracloreto de carbono (25 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foram adicionados N-bromossuccinimida (1,26 g, 7,09 mmol) e peróxido de benzoíla (0,17 g, 0,52 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 5 h. A mistura da reação foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (1,66 g, 81%) como um óleo amarelo: LR- ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{11}BrF_2O_3$ $[M]^+$ 320, observado $[M+H]^+$ 321.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (1,26 g, 5,71 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml) sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,75 g, 5,80 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (750 mg, 5,80 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (1,66 g, 19 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio.

O produto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-i-il]-propiônico (900 mg, 50%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}F_2NO_4$ $[M]^+$ 379, observado $[M+H]^+$ 380.

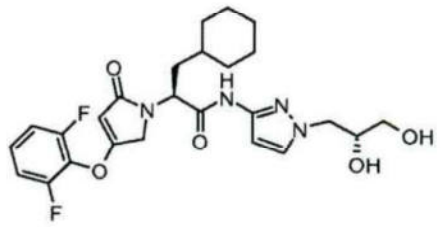
A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (981 mg, 2,59 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (140 mg, 3,36 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (700 mg, 74%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{21}F_2NO_4$ $[M]^+$ 365, observado $[M+H]^+$ 366.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (200 mg, 0,55 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,55 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,58 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol)-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 95 mg, 0,60 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C,

sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (197 mg, 72%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{32}F_2N_4O_4$ $[M]^+$ 502, observado $[M+H]^+$ 503; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,35 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,48 - 1,85 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,26 (d, J = 18,8 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,8 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,20 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 37

(S)-3-CICLOEXIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((S)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-PROPIONAMIDA



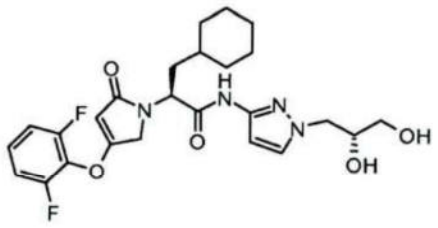
Uma solução de ácido (S)-3-exil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada

como no exemplo 36, 200 mg, 0,55 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (0,33 ml, 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com (S)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (preparado como no exemplo 30, 103 mg, 0,66 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (215 mg, 1,64 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio, durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, laçada com água, ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-[1-((S)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (113 mg, 43%) como um sólido amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observado $[M+H]^+$ 505; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 1,35 (m, 6 H) 1,50 - 1,86 (m, 7 H) 3,18 - 3,43 (m, 2 H) 3,66 - 3,97 (m, 2 H) 4,09 (dd, J = 13,1, 3,5 Hz, 1 H) 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,89 (dd, J = 10,1, 5,3 Hz, 1 H) 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,24 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 38

(S)-3-CICLOEXIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-

PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-PROPIONAMIDA



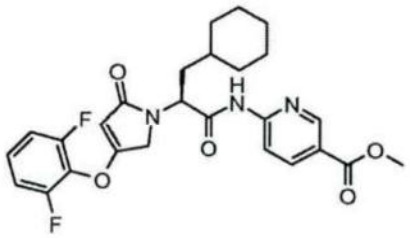
Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no exemplo 5, 3,00 g, 26,55 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 ml) foi tratada com carbonato de potássio sólido (5,50 g, 39,82 mmol) e (S)-(-)-glicidol (3,93 g, 53,10 mmol) e colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C durante 1 h em um banho de óleo. Após esse período, a *N,N*-dimetilformamida foi removida *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) deu ®-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (3,17 g, 64%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observado $[M+H]^+$ 188.

Em uma garrafa com agitador Parr foram colocados (R)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (3,17 g, 16,95 mmol), 10% de paládio sobre carbono (200 mg) e etanol (30 ml). A garrafa foi então colocada sobre o agitador Parr a 50 psi (345 kPa) de pressão de hidrogênio durante 5 h. A reação foi então filtrada através de um chumaço de celite e lavada com etanol e concentrada *in vacuo* para dar (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (2,60 g, 98%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_{11}N_3O_2$ $[M]^+$ 157, observado $[M+H]^+$ 158.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (como preparado no exemplo 36, 200 mg, 0,55 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (0,33 ml, 2M e, diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (103 mg, 0,66 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (215 mg, 1,64 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (140 mg, 51%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observado $[M+H]^+$ 505; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 1,30 (m, 6 H) 1,49 - 1,82 (m, 7 H) 3,19 - 3,33 (m, 2 H) 3,68 - 3,94 (m, 2 H) 4,09 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H) 4,27 (d, J = 18,9 Hz, 1 H) 4,63 (d, J = 18,9 Hz, 1 H) 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,89 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H) 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,25 - 7,49 (m, 3 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 39

ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 6-{(S)-3-CICLOEXIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONILAMINO}-NICOTÍNICO

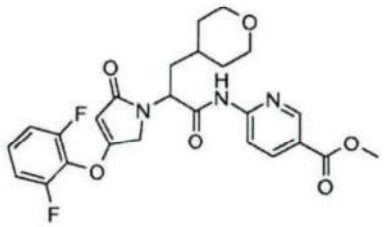


Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (preparada como no exemplo 36, 90 mg, 0,25 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (138 mg, 0,30 mmol), N,N-diisopropiletilamina (95 mg, 0,74 mmol) e éster metílico de ácido 6-aminonicotínico (45 mg, 0,30 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 18 h sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 6-{(S)-3-cicloexil-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionilamino}-nicotínico (49 mg, 40%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{27}F_2N_3O_5$ $[M]^+$ 499, observado $[M+H]^+$ 500; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 - 1,35 (m, 6 H) 1,49 - 1,88 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,31

(d, J = 18,3 Hz, 1 H) 4,63 (d, J = 18,3 Hz, 1 H) 5,03 (m, 1 H) 5,07 (s, 1 H) 7,30 - 7,52 (m, 3 H) 8,16 (d, J = 9,1 Hz, 1 H) 8,28 (dd, J = 9,1, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H).

EXEMPLO 40

ÉSTES METÍLICO DE ÁCIDO 6-[2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRANO-4-IL)-PROPIONILAMINO]-NICOTÍNICO



Uma solução de ácido 2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (1,00 g, 3,66 mmol) em cloreto de hidrogênio metanólico saturado (30 ml) foi aquecida a 50°C durante 18 h em um tubo vedado. A mistura foi resfriada para 25°C e a solução foi concentrada até secura para render cloridrato de éster metílico de ácido 2-amino-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (620 mg, 76%) como um sólido branco.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido 2-amino-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (620 mg, 2,77 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,41 g, 3,15 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (410 mg, 3,15 mmol) e acetonitrila (10

ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (como preparado no exemplo 36, 810 mg, 2,52 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (210 mg, 22%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{21}F_2NO_5$ $[M]^+$ 381, observado $[M+H]^+$ 382.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (200 mg, 0,53 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (26 mg, 0,63 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido 2-[4-(2-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-

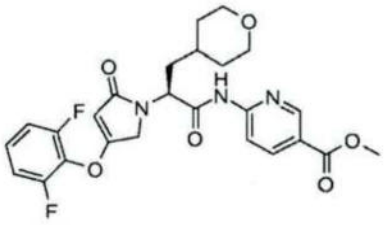
(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (155 mg, 80%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{19}F_2NO_5$ $[M]^+$ 367, observado $[M+H]^+$ 368.

Uma solução de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (155 mg, 0,42 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (240 mg, 0,051 mmol), N,N-diidopropiletilamina (165 mg, 0,127 mmol) e éster metílico de ácido 6-aminonicotínico (80 mg, 0,51 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 18 h sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 6-[2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico (110 mg, 55%) como um sólido branco indefinido: LR-ES- MS m/z calculado para $C_{25}H_{25}F_2N_3O_6$ $[M]^+$ 501, observado $[M+H]^+$ 502; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 - 1,95 (m, 7 H) 3,11 - 3,32 (m, 2 H) 3,70 - 3,92 (m, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,37 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,98 - 5,12 (m, 2 H) 7,30 - 7,51 (m, 3 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H) 8,28 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 11,33 (s, 1 H).

EXEMPLO 41

ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO (S)-6-[2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-

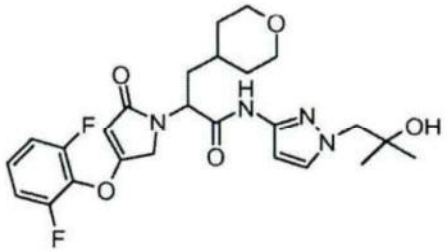
PROPIONILAMINO]-NICOTÍNICO



A separação dos enantiômeros de éster metílico de ácido 6-[2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico (como preparado no exemplo 40) através de cromatografia de fluido supercrítica sobre uma coluna SFC DAICEL OJ, 20% de metanol como modificador da fase móvel, 70 ml/min deram éster metílico de ácido (S)-6-[2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico (29 mg) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{25}N_3O_6$ $[M]^+$ 501, observado $[M+H]^+$ 502.

EXEMPLO 42

2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

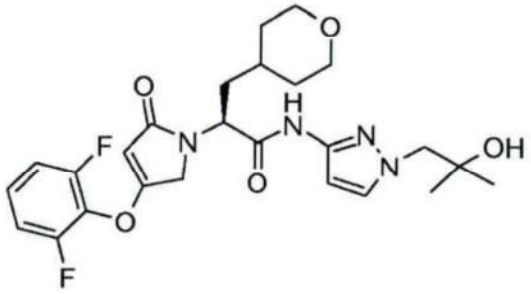


Uma solução de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (como preparado no exemplo 40, 200 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg, 0,55 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,57 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 101 mg, 0,65 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (186 mg, 68%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observado $[M+H]^+$ 505 ; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,11 - 1,52 (m, 3 H) 1,52 - 1,74 (m, 3 H) 1,74 - 1,88 (m, 1 H) 3,07 - 3,32 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,33 (d, J = 19,0 Hz, 1 H) 4,65 (d, J = 19,0 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,91 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 5,04 (s, 1 H) 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,26 - 7,51 (m, 3 H) 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,83 (s, 1 H).

EXEMPLO 43

(S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-

N-[2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

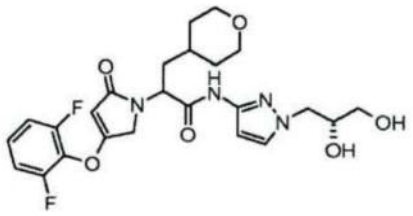


A separação dos enantiômeros de 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (como preparado no exemplo 42) através de cromatografia de fluido supercrítica sobre uma coluna SFC DAICEL OD, 20% de isopropanol como modificador da fase móvel, 200 ml/min deram (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (64 mg) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 504, observado $[M+H]^+$ 505; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (s, 3 H) 1,04 (br. s., 3 H) 1,12 - 1,30 (m, 2 H) 1,34 (br. s., 1 H) 1,51 - 1,72 (m, 3 H) 1,71 - 1,89 (m, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 2 H) 3,66 - 3,85 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,31 (d, J=18,7 Hz, 1 H) 4,50 - 4,73 (m, 2 H) 4,89 (dd, J=10,9, 4,5 Hz, 1 H) 5,02 (s, 1 H) 6,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 7,23 - 7,49 (m, 3 H) 7,52 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 44

2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-pirazol-3-IL]-3-(TETRAIDRO-

PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

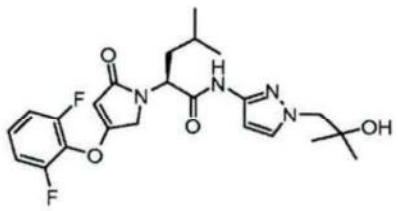


Uma solução de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (como preparado no exemplo 40, 200 mg, 0,55 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (0,33 ml, 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (como preparado no exemplo 38, 103 mg, 0,66 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (210 mg, 1,63 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar 2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (25 mg, 9%) como um sólido amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_4O_6$ $[M]^+$ 506, observado $[M+H]^+$ 507; ^1H RMN (300

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,47 (m, 3 H) 1,49 - 1,71 (m, 3 H) 1,71 - 1,86 (m, 1 H) 3,06 - 3,30 (m, 4 H) 3,67 - 3,90 (m, 4 H) 4,07 (dd, J = 13,6, 3,8 Hz, 1 H) 4,31 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,88 (dd, J = 10,6, 4,7 Hz, 1 H) 4,93 (d, J = 5,3 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,39 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,26 - 7,49 (m, 3 H) 7,52 (br. s., 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 45

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução agitada de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (1,25 g, 6,88 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (900 mg, 7,00 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (900 mg, 7,00 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que o éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enoico (como preparado no exemplo 36, 2,00 g, 6,25 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e

concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (900 mg, 42%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{19}F_2NO_4$ $[M]^+$ 339, observado $[M+H]^+$ 340.

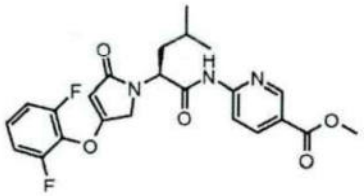
A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (900 mg, 2,65 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (135 mg, 3,19 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (710 mg, 82%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{17}F_2NO_4$ $[M]^+$ 325, observado $[M+H]^+$ 326.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (100 mg, 0,31 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (48 mg, 0,31 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,2 mmol). A mistura da reação

foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 60 mg, 0,37 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-4-metil-pentanóico (56 mg, 39%) como um sólido amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_4O_4$ $[M]^+$ 462, observado $[M+H]^+$ 463; ^1H RMN (300 MHz. DMSO-d_6) δ ppm 1.05 (s. 3 H) 1.06 (s. 3 H) 1.11 - 1.52 (m. 3 H) 1.52 - 1.74 (m. 3 H) 1.74 - 1.88 (m. 1 H) 3.07 - 3.32 (m. 2 H) 3.75 - 3.87 (m. 2 H) 3.89 (s. 2 H) 4.33 (d. J = 19.0 Hz. 1 H) 4.65 (d. J = 19.0 Hz. 1 H) 4.68 (s. 1 H) 4.91 (dd. J = 10.6. 4.5 Hz. 1 H) 5.04 (s. 1 H) 6.45 (d. J = 2.2 Hz. 1 H) 7.26 - 7.51 (m. 3 H) 7.54 (d. J = 2.2 Hz. 1 H) 10.83 (s. 1 H).

EXEMPLO 46

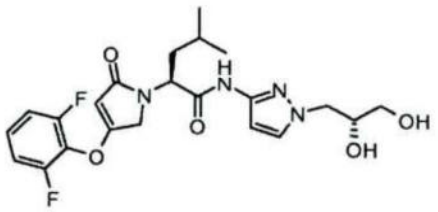
ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 6-{(S)-2[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-NICOTÍNICO



Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (como preparado no exemplo 45, 200 mg, 0,62 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfônio (345 mg, 0,74 mmol), N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,85 mmol) e éster metílico de ácido 6-aminonicotínico (115 mg, 0,74 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 18 h sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 6-{(S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-nicotínico (57 mg, 20%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{23}F_2N_3O_5$ $[M]^+$ 459, observado $[M+H]^+$ 460; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d6) δ ppm 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 0,94 (d, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,39 - 1,74 (m, 2 H) 1,73 - 1,92 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 4,32 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,95 - 5,05 (m, 1 H) 5,06 (s, 1 H) 7,25 - 7,53 (m, 3 H) 8,17 (d, J = 8,8 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H) 8,87 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 11,34 (s, 1 H).

EXEMPLO 47

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

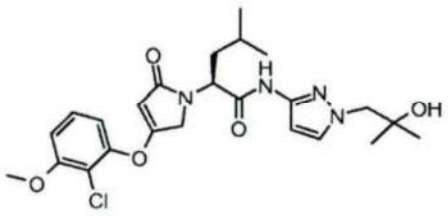


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (como preparado no exemplo 45, 200 mg, 0,62 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com cloreto de oxalila (0,37 ml, 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota).A efervescência foi observada. A mistura da reação foi agitada durante 2 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (5 ml) e tratada com (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (como preparado no exemplo 38, 116 mg, 0,74 mmol), e N,N-diisopropiletilamina (240 mg, 1,85 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio durante 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-

fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (120 mg, 42%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M]^+$ 464, observado $[M+H]^+$ 465; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 1,34 - 1,85 (m, 3 H) 3,18 - 3,32 (m, 2 H) 3,64 - 3,94 (m, 2 H) 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H) 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,87 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H) 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,41 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 7,24 - 7,50 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 48

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 2-cloro-3-metoxifenol (1,00 g, 6,31 mmol) e etil-2-butinoato (1,42 g, 12,62 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (960 mg, 6.31 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 130°C durante 2 h. Quando do término da reação, o tetraidrofurano foi removido *in vácuo* e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de hidróxido de sódio aquosa a 5%, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi

purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar 3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,00 g, 58%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}ClO_4$ $[M]^+$ 270, observado $[M+H]^+$271.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,00 g, 3,70 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N-bromossuccinimida (0,76 g. 4,07 mmol) e peróxido de benzoíla (0,10 g, 0,30 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 5 h. A mistura da reação foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado *in vácuo*. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g;0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,52 g, 84%) como um óleo amarelo. LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{14}BrClO_4$ $[M]^+$ 348, observado $[M+H]^+$ 349.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,86 g, 4,73 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (650 mg, 4,65 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (650 mg, 4,65 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,50 g, 4,30 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após

o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e água com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 50% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (540 mg, 34%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 367, observado $[M+H]^+$ 368.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (540 mg, 1,47 mmol) em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (75 mg, 1,76 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (435 mg, 84%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{20}ClNO3$ $[M]^+$ 353, observado $[M+H]^+$ 354.

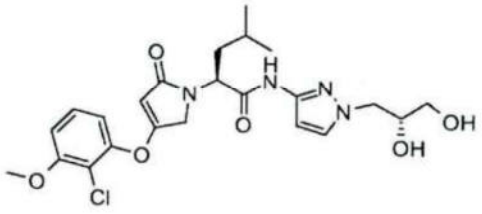
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (200

mg, 0,57 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (96 mg, 0,62 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (80 mg, 0,60 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 105 mg, 0,68 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-]4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (198 mg, 71%) como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 490, observado $[M+H]^+$ 491; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,19 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,13 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1 H), 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 49

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-]4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-

IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no exemplo 5, 12,0 g, 106 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (150 ml) foi tratada com éster de (S)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metílico de ácido *para*-toluenossulfônico (25,5 g, 89,0 mmol), e carbonato de potássio (24,5 g, 178 mmol). A mistura da reação foi aquecida a 90°C durante 6 h sob nitrogênio. Após esse período, a mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada secada sobre sulfato de sódio, filtrada, enxaguada e concentrada *in vácuo*. A purificação por cromatografia flash de ISCO (128 g, 5,30% de acetato de etila/hexanos) deu 1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil]-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 73%) como um óleo amarelo claro.

1-((R)-2,2-Dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 63,8 mmol) foi diluído em 60 ml de etanol, e 10% de paládio sobre carbono (1,4 g) foram adicionados. A mistura foi hidrogenada em um aparelho Parr a 50 psi (345 kPa) durante 16 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido para dar o produto 1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (12,4 g, 98%) como um óleo amarelo pálido. LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observado $[M+H]^+$ 198, ^1H RMN (300 MHz. DMSO-

d_6) δ ppm 1.24 (s. 3 H). 1.30 (s. 3 H). 3.70 (dd. J = 8.5. 6.0 Hz. 1 H). 3.85 - 4.02 (m. 3 H). 4.28 (quln. J = 6.0 Hz. 1 H). 4.56 (s. 2 H). 5.36 (d. J = 2.1 Hz. 1 H). 7.30 (d. J = 2.1 Hz. 1 H).

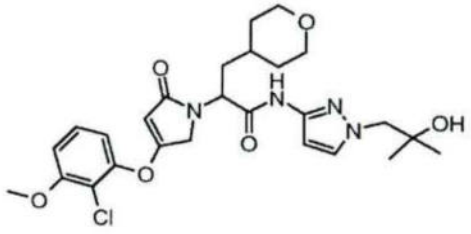
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóido (como preparado no exemplo 48, 250 mg, 0,71 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (120 mg, 0,78 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (100 mg, 0,74 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (167 mg, 0,85 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano. Lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para dar [1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (154 mg, 41%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observado $[M+H]^+$ 533.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (150 mg, 0,28 mmol) em tetraidrofurano (6 ml) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso 2N (3 ml). A

mistura da reação foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio.A camada orgânica foi concentrada para dar [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (123 mg, 88%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 492, observado $[M+H]^+$ 493; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 1,37 - 1,50 (m, 1 H) 1,50 - 1,66 (m, 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 1 H) 3,18 - 3,42 (m, 2 H) 3,69 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,09 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 1 H) 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H) 4,94 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 50

2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster

metílico de ácido 2-amino-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (0,90 g, 4,73 mmol) dissolvida em acetonitrila (15 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (preparado como no exemplo 48, 1,30 g, 3,73 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro0piran-4-il)-propiônico (620 mg, 40%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{24}ClNO_6$ $[M]^+$ 409, observado $[M+H]^+$ 410.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (615 mg, 1,50 mmol) em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (76 mg, 1,80 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação

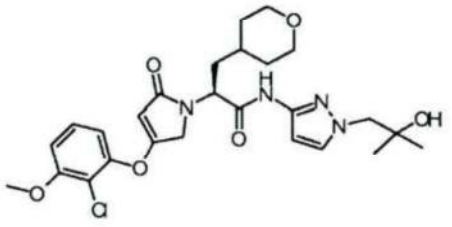
foi despejada em água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30 ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (465 mg, 78%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_6$ $[M]^+$ 395, observado $[M+H]^+$ 396.

Uma solução de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi-(2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furan-4-il)-propiônico (200 mg, 0,51 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,56 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 94 mg, 0,61 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (166 mg, 62%), como um sólido branco indefinido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532,

observado $[M+H]^+$ 533; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,13 - 1,30 (m, 2 H), 1,37 (br. s., 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 3 H), 1,72 - 1,87 (m, 1 H), 3,13 - 3,31 (m, 2 H), 3,74 - 3,87 (m, 2 H), 3,89 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,24 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,60 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,92 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 51

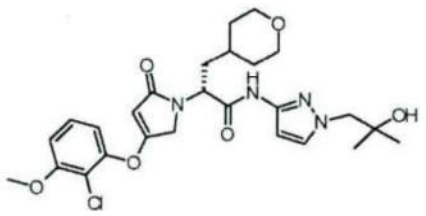
(S)-2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



A separação dos enantiômeros de 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (como preparado no exemplo 50) através de cromatografia de fluido supercrítica em uma coluna SFC KROMASIL OD, 20% de metanol como modificador da fase móvel, 70 ml/min deram (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (60 mg) como um sólido branco. LR- ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observado $[M+H]^+$ 533.

EXEMPLO 52

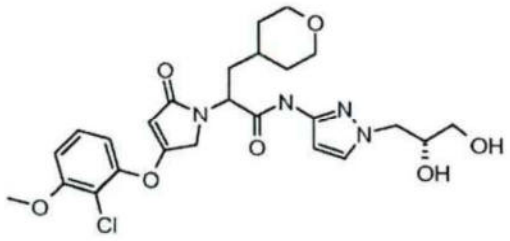
(R)-2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



A separação dos enantiômeros de 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida através de cromatografia de fluido supercrítica em uma coluna SFC KROMASIL OD, 20% de metanol como modificador da fase móvel, 70 ml/min deram (R)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (45 mg) como um sólido branco. LR- ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 532, observado $[M+H]^+$ 533.

EXEMPLO 53

2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



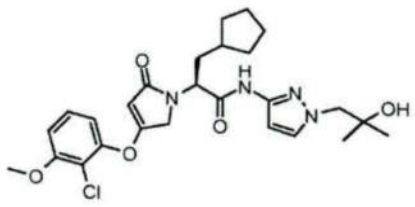
Uma solução de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propiônico (como preparado no exemplo 50, 200 mg, 0,51 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (86 mg, 0,56 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (72 mg, 0,53 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada no exemplo 49, 120 mg, 0,61 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (285 mg, 98%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{35}ClN_4O_7$ $[M]^+$ 574 observado $[M+H]^+$ 575.

Uma solução de 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (285 mg, 0,50 mmol) em tetraidrofurano (10 ml) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso 2N (3 ml). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de

sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para dar 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (87 mg, 33%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_7$ $[M]^+$ 534, observado $[M+H]^+$ 535; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,77 (s, 1 H), 7,54 (t, J = 1,7 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 4,88 - 4,93 (m, 1 H), 4,93 (d, J = 5,3 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,70 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,59 (dd, J = 18,2, 2,5 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 18,8 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,9 Hz, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,72 - 3,90 (m, 4 H), 3,14 - 3,32 (m, 4 H), 1,73 - 1,85 (m, 1 H), 1,55 - 1,73 (m, 3 H), 1,31 - 1,43 (m, 1 H), 1,14 - 1,32 (m, 2 H).

EXEMPLO 54

(S)-2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propiônico (preparada como no exemplo 1, 980 mg, 4,73 mmol) dissolvida em acetonitrila (10 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi

adicionada N,N-diidopropiletilamina (0,60 g, 4,65 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 60°C durante 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (600 mg, 4,65 mmol) e acetonitrila (10 ml) e aquecida a 80°C, tempo em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (como preparado no exemplo 48, 1,50 g, 4,30 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi adicionado lentamente. Após o término da adição, a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada durante a noite. A mistura da reação foi resfriada para 25°Cm filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiônico (1,02 g, 60%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{24}ClNO_5$ $[M]^+$ 393, observado $[M+H]^+$ 394.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S_-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiônico (1,0 g, 2,54 mmol) em tetraidrofurano (9 ml) e água (3 ml) foi adicionado hidróxido de lítio (0,13 g, 3,05 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e éster dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com ácido clorídrico aquoso 2N e extraída com acetato de etila (3x30

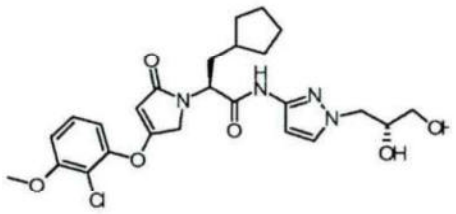
ml). As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para dar ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiônico (850 mg, 88%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 379, observado $[M+H]^+$ 380.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiônico (200 mg, 0,53 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (90 mg, 0,58 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 94 mg, 0,61 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N , solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (147 mg, 54%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,08 - 1,95 (m, 11 H) 3,89 (br. s., 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,80 (s, 1 H) 4,81 - 4,87

(m, 1 H) 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 8,5 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 55

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOPENTIL-NM-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



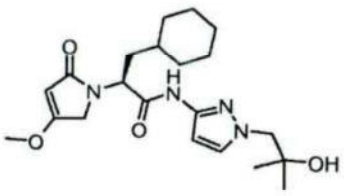
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-propiônico (como preparado no exemplo 54, 200 mg, 0,53 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (90 mg, 0,58 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (75 mg, 0,55 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 2 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no exemplo 49, 125 mg, 0,63 mmol). A mistura da reação foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-

fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil propionamida (207 mg, 70%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{35}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 558 observado $[M+H]^+$ 559.

Uma solução de (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1.3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-propionamida (205 mg, 0,37 mmol) em tetraidrofurano (6 ml) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso 2N (3 ml). A mistura da reação foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para dar (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (162 mg, 85%) como um sólido amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 518, observado $[M+H]^+$ 519; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 - 1,20 (m, 1 H) 1,20 - 1,37 (m, 1 H) 1,38 - 1,93 (m, 9 H) 3,20 - 3,33 (m, 2 H) 3,69 - 3,89 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 4,77 - 4,86 (m, 1 H) 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H) 6,41 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,41 (t, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 56

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-METÓXI-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Uma suspensão de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (3,91 g, 17,63 mmol) em acetonitrila (10 ml) foi tratada com trietilamina (2,5 ml, 17,93 mmol). A mistura foi então aquecida a 60°C e mantida nessa temperatura durante 0,25 h. Então, mais trietilamina (2,0 ml, 14,35 mmol) foi adicionada seguido por metil-4-cloro-3-metóxi-(E)-2-butenoato (2,32 g, 14,1 mmol) em acetonitrila (10 ml) em gotas. A mistura foi então aquecida em refluxo diminuindo em um banho de óleo pré-aquecido mantido a 100°C durante 3 h, sob nitrogênio. A mistura foi resfriada a 0°C, e o cloridrato de trietilamônio precipitado foi filtrado. Após o trabalho com ácido aquoso, o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (950 mg, 19%) como um óleo amarelo claro.

Uma solução contendo éster metílico de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (160 mg, 0,57 mmol) em tetraidrofurano (3 ml) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (26 mg, 1,08 mmol) em água (3 ml). A mistura foi agitada a 25°C durante 2,5 h. A mistura foi então acidulada com ácido clorídrico aquoso 2N. A mistura foi extraída com diclorometano (2x30 ml). As camadas orgânicas combinadas

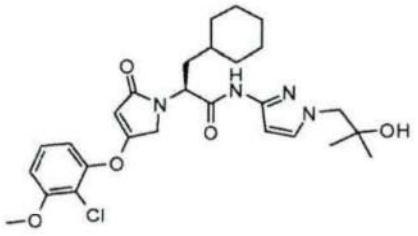
foram secadas sobre sulfato de magnésio e concentradas. Para dar ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (145 mg, 95%) como um sólido branco indefinido.

Uma solução de ácido (S)-3-cicloexil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propiônico (138 mg, 0,52 mmol), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 98 mg, 0,63 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (326 mg, 0,75 mmol), N,N-diisopropiletilamina (200 mg, 1,54 mmol) em diclorometano (10 ml) foi agitada durante 18 h sob nitrogênio a 23°C. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, solução de cloreto de sódio saturada e secada. A camada orgânica foi concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g gel de sílica; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para dar (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il)-propionamida (123 mg, 59%) como uma espuma branca: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{32}N_4O_4$ $[M]^+$ 404, observado $[M+H]^+$ 405; ^1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,31 (m, 7 H) 1,15 (s, 6 H) 1,55 - 1,77 (m, 5 H) 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,87 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 3,94 (s, 2 H) 4,05 (d, J = 17,8 Hz, 1 H) 4,92 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1 H) 5,14 (s, 1 H) 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 8,72 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 57

(S)-2-[4[(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-

IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de metal de sódio (340 mg, 1,48 mmol) dissolvida em etanol (20 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionado 2-cloro-3-metóxi-fenol (2,16 g, 13,37 mmol) e éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enoico (2,2 g, 13,37 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 1 h. Quando do término da reação, o etanol foi removido *in vacuo* e água (50 ml) foi adicionada. A camada aquosa foi extraída com acetato de etila (2x50 ml). O excesso de etanol foi removendo lavando as camadas de acetato de etila combinadas com solução de hidróxido de sódio a 5% (2x50 ml). A solução de acetato de etila foi secada sobre sulfato de magnésio, filtrada e concentrada e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,61 g, 44,5%) como um óleo límpido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{16}ClO_4$ $[M]^+$ 270, observado $[M+H]^+$ 271.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,52 g, 5,6 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (25 ml), sob uma atmosfera de nitrogênio, foi adicionada N-bromossuccinimida

(1,7 g, 9,44 mmol) e peróxido de benzoíla (0,26 g, 0,77 mmol). Após o término da adição, a mistura foi agitada em refluxo durante 18 h. A mistura da reação foi então resfriada em temperatura ambiente, a succinimida removida por filtração e o solvente removido *in vacuo*. O produto bruto foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (1,6 g, 81%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}BrClO_4$ $[M]^+$ 349, observado $[M+H]^+$ 350.

Uma solução de ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-cicloexil-propiônico (2,0 g, 7,4 mmol) em diclorometano (25 ml) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,16 g, 7,44 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (1,05 g, 7,74 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h. Então, 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente US US2008021032 exemplo 80, 1,26 g, 8,11 mmol) foi adicionado e agitado durante 18 h em temperatura ambiente. O produto bruto obtido após o trabalho aquoso foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar éster *t*-butílico de ácido {(S)-2-cicloexil-1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-etil}-carbâmico (610 mg, 20%) como um sólido branco.

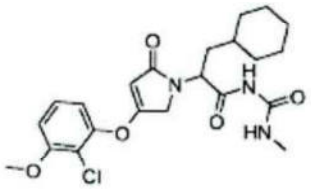
Uma solução de éster *t*-butílico de {(S)-2-cicloexil-1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-etil}-carbâmico (0,61 g, 1,5 mmol) em diclorometano (10 ml) foi tratada com ácido trifluoroacético

(5 ml). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 0,5 h e concentrada para dar trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propanamida (630 mg, 100%) como um sólido branco.

Uma solução de trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propanamida (96 mg, 0,30 mmol) em acetonitrila (8 ml) foi refluxada com trietilamina (34 mg, 0,34 mmol). A mistura da reação foi resfriada em temperatura ambiente e trifluoroacetato de trietil amônio precipitado foi filtrado e a solução foi transferida para o vaso de reação de microondas. A mistura da reação foi tratada com éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (99 mg, 0,28 mmol) e aquecida em reator de microondas Emery Reaction Optimizer a 140°C durante 1 h. A mistura da reação foi então concentrada e diluída com diclorometano. O produto bruto obtido após o trabalho aquoso foi purificado por cromatografia flash de ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para dar (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (37 mg, 25%) como um sólido laranja claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{35}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,2369, observado 531,2369; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,22 (m, 4 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,49 - 1,88 (m, 9 H) 3,89 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,81 (s, 1 H) 4,86 - 4,95 (m, 1 H) 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,09 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 8,4 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 58

1-{2-[492-CLORO-3-METOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-PROPIONIL}-3-METIL-URÉIA



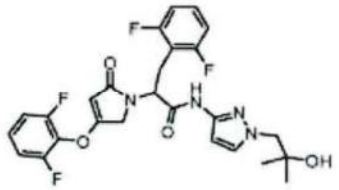
Uma solução de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (144 mg, 0,64 mmol) em acetonitrila (6 ml) foi refluído com trietilamina (136 mg, 1,34 mmol) por 0,5 h. A mistura da reação foi resfriada para a temperatura ambiente, e o cloridrato de trietilamônio foi filtrado. Em seguida a solução de acetonitrila foi transferida para forno de reação de microondas Otimizador Emry, e foi adicionado éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-but-2-enóico (preparado no Exemplo 57, 206 mg, 0,58 mmol) e aquecido a 140°C por 1,75 h. O produto cru obtido após purificação aquosa foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 60% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico de ácido (S)-2[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (63 mg, 27%) como um óleo laranja claro.

Uma solução de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (63 mg, 0,15 mmol) em metanol (2mL) foi aquecido em um reator de microondas otimizado Emry a 140°C por 2 h, na presença de N-metiluréia (33 mg, 0,46 mmol) e uma solução de 8% de magnésio metóxido em metanol (6 mL, 490 mg, 0,45 mmol). O produto cru obtido após concentração foi

purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, 1-{2-[4-(2-cloro-3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionil}-3-metil-uréia (6 mg, 9%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{28}ClN_3O_5$ $[M+H]^+$ 450,1790, observado 450,2153; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,76 - 1,96 (m, 13 H) 2,79 (d, *J* = 4,8Hz, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,09 (d, *J* - 18,4Hz, 1H) 4,31 (d, *J* = 18,4Hz, 1H) 4,67 (t, *J* = 7,7Hz, 1H) 4,87 (s, 1H) 6,25 (br.s., 1H) 6,88 (d, *J* =8,2Hz, 2H) 7,22 - 7,33 (m, 1H).

EXEMPLO 59

2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-(2,6-DIFLUORO-FENIL)-N-[L-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-L-H-PIRAZOL-3-YL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de éster etílico de ácido 2-amino-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiônico (0.26 g, 1.02 mmol) dissolvida em acetonitrila (5 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N,N-diisopropiletilenamina (280 mg, 2,14 mmol). Após a adição ser completada a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. a reação foi resfriada para 25°C e tratada com *N,N*-diisopropiletilenamina (600 mg, 4,65 mmol) e acetonitrila (10 mL) e aquecida a 100°C momento em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (como preparado no Exemplo 36, 300 mg, 0,93 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição

ser completada a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada a 25°C, filtrada a concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 60% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster etílico de ácido 2-[4-(2,6-diflúoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiônico (110 mg, 28%) como um óleo laranja: LR-ES-MS m/z calculado para $c_{20}H_{15}F_4[M]^+$ 409, observado $[M+H]^+$ 410.

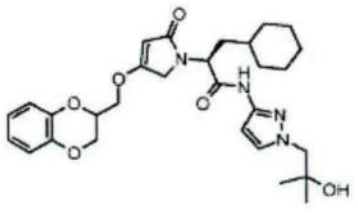
Uma solução que contém éster etílico de ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiônico (96 mg, 0,23 mmol) em tetrahidrofurano (1mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monohidrato (12mg, 0,27 mmol) em água (2 mL). A mistura foi agitada a 25°C por 3 h, em seguida foi acidificada com 2N de ácido clorídrico aquoso. A mistura foi extraída com diclorometano (2 x 30 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de magnésio e concentradas para produzir ácido 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiônico (90 mg, 100%) como um sólido esbranquiçado. LR-ES-MS m/z calculado para $c_{19}H_{13}F_4NO_4[M]^+$ 395, observado $[M+H]^+$ 396.

Uma solução de ácido 2[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propiônico (86 mg, 0,21 mmol), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte

Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 39,7 mg, 0,26 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (105 mg, 0,23 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (83 mg, 0,64 mmol) em diclorometano (6 mL) foi mexido por 18 h sob nitrogênio a 23°C. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de cloreto de sódio saturada e seca. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g sílica gel; 0% a 10% metanol/diclorometano) para produzir, 2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (48mg, 42%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{24}F_4N_4O_4$ $[M+H]^+$ 533,1807, observado 533,1807; ^{1}H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 6 H) 3,05 - 3,28 (m, 2H) 4,38 (br.s., 2H) 4,67 (s, 1H) 4,97 (s, 1H) 5,00 - 5,10 (m, 1H) 6,47(d,*J* =2,2Hz, 1H) 6,95 - 7,09 (m, 2H) 7,22 - 7,50 (m, 4H) 7,54(d,*J* =2,2Hz, 1H) 10,77 (s, 1H).

EXEMPLO 60

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,3-DIHIDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-2-ILMETHOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-(2-HIDROXI-2-METHIL-PROPIL)-L-H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol (1,01 g, 5,90 mmol) e etil-2-butionoato (820 mg, 7,08 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL)

foi adicionada tri-n-butilfosfina (0,25 g, 1,18 mmol). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 1,5 h. após a conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 40 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enóico (660 mg, 40%) como um óleo sem cor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{18}O_5$ $[M]^+$ 278, observado $[M+H]^+$ 279.

A uma mistura de éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enóico (0,66 g, 2,33 mmol) dissolvido em carbono tetracloro (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N-bromosuccinimida (0,63 g, 3,50 mmol) e peróxido de benzoíla (0,11 g, 0,35 mmol). Após a adição ser completada a mistura foi agitada em refluxo por 2 h. A mistura da reação foi em seguida colocada em um refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 40 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enóico (650 mg, 78%) como um óleo sem cor: LR-ES-MS m/z calculado para $c_{15}H_{17}BrO_5$ $[M]^+$ 357, observado 358 $[m+H]^+$.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2amino-3-ciclohexil-propiônico (430 mg, 1,9 mmol) dissolvido em acetonitrila (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N,N*-

diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmol). Após a adição ser completada a mistura foi agitada a 100°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmol) e acetonitrila (10 mL) e aquecida a 100°C tempo em que éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-but-2-enóico (650 mg, 1,72 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ser completada a mistura da reação foi aquecida a 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propriônico (250 mg, 35%) como um óleo laranja claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{29}NO_6[M]^+$ 415, observado $[m+H]^+$ 416.

A uma mistura de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,25 g, 0,58 mmol) em tetrahidrofurano (1 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,029 g, 0,7 mmol) em água (1 mL). Após a adição ser completada a mistura foi agitada a 25° por 2 h. A mistura da reação foi despejada dentro de água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 2N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações de acetato de etila combinadas foram

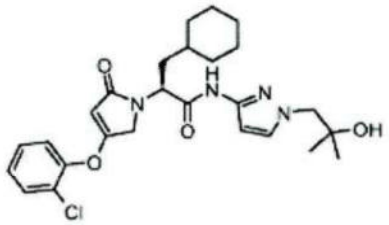
lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturado, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir, ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (151 mg, 64%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{27}NO_6[M]^+$ 401, observado $[m+H]^+$ 402.

Uma solução de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzol[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (151 mg, 0,55 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (63 mg, 0,39 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (52 mg, 0,38 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 2 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 67 mg, 0,43 mmol). A mistura da reação foi agitada por 18 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado no sistema Gilson HPLC (coluna C18, 10 a 99% acetonitrila/água gradiente) para produzir (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (47 mg, 24%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{29}H_{38}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 401,2864, observado 539,2865; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81 - 0.99 (m, 2 H) 1,05 (s, 3 H) 1,07-1,30 (m, 4 H) 1,50 - 1,83 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 3,98 (dd, J = 18,1, 4,0 Hz, 1 H) 4,09 (dd, J = 11,3, 7,5 Hz, 1 H) 4,18 - 4,34 (m, 2

H) 4,34 - 4,45 (m, 1 H) 4,53 - 4,63 (m, 1 H) 4,67 (s, IH) 4,86 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, IH) 5,25 (s, IH) 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,79 - 6,99 (m, 4H) 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,70 (s, 1 H).

EXEMPLO 61

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[L-(2-HIDROXI- 2-METIL-PROPIL)-L-H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de 2-clorofenol (3,03 g, 23,36 mmol) e etil-2-butinoato (5,3 g, 46,72 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]-undec-7-eno (3,6 g, 1,18 mmol). A mistura aquecida em um tubo vedado a 130°C por 2 h. Após a conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de hidróxido de sódio aquoso 5%, uma solução de cloreto de sódio saturado e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 30% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (2,69 g, 23,9%) como um óleo sem cor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{13}ClO_3$ $[M]^+$ 240, observado $[M+H]^+$ 241.

A uma mistura de éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (2,62 g, 10,78 mmol) dissolvido em carbono tetracloro (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N-bromosuccinimida (3,3 g, 18,33 mmol) e peróxido de benzoíla (0,56 g, 1,61 mmol). Após a adição ser completada a mistura foi agitada em refluxo por 18 h. A mistura da reação foi resfriada para a temperatura ambiente, a succinimida removida por filtração e o solvente removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 80 g; 0% a 30% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,39 g, 98%) como um óleo sem cor.

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (670 mg, 3 mmol) dissolvido em acetonitrila (15 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (400 mg, 3,1 mmol). Após a adição ser completada a mistura foi agitada a 105°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (400 mg, 3,1 mmol) e aquecida a 105°C tempo em que éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (900 mg, 2,70 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ser completada a mistura da reação foi aquecida a 105°C e agitada por 18 h. A mistura da reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano, lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash

RediSep da Teledyne Isco 40 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propriônico (640 mg, 62%) como um óleo laranja: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{24}ClNO_4[M]^+$ 377, observado $[m+H]^+$ 378.

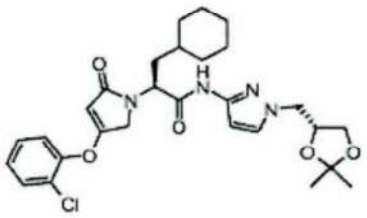
A uma mistura de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propriônico (0,63 g, 1,63 mmol) em tetrahidrofurano (6 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,083 g, 1,96 mmol) em água (8 mL). Após a adição ser completada a mistura foi agitada a 25° por 3 h. A mistura da reação foi despejada dentro de água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 2N de ácido clorídrico aquoso e extraída com diclorometano. As frações de diclorometano combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturado, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propriônico (525 mg, 88%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C19H_{22}ClNO_4$ $[M]^+$ 363, observado $[m+H]^+$ 364.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propriônico (152 mg, 0,41 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71 mg, 0,45 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (59 mg, 0,43 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 1 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 78

mg, 0,49 mmol). A mistura da reação foi agitada por 18 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido após a concentração, foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (139 mg, 68%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{38}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 501,2263, observado 501,2263; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (m, 2 H) 1,04 (s, 3 H) 1,07-1,33 (m, 4 H) 1,53 - 1,84 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,19 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H) 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 1 H) 7,47 (td, J = 7,6, 1,4 Hz, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,65 (m, 2 H) 7,65 (dd, J = 7,8,1,4 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 62

((S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[L-((R)-2,2- DIMETIL-[L,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-L-H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA

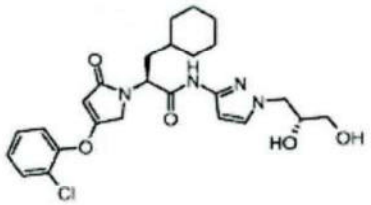


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propriônico (preparado como no Exemplo 61, 237 mg, 0,64 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg, 0,70 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (97 mg, 0,70 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 1 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 156 mg, 0,77 mmol). A mistura da reação foi agitada por 18 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido clorídrico aquoso, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido após a concentração, foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (215 mg, 62%) como um sólido branco macio : HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{35}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 543,2269, observado 543,2266; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (br.s., 2 H), 1,01 - 1,21 (m, 4 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,53 - 1,86 (m, 7 H), 3,73 (dd, *J* = 8,3, 5,7 Hz, 1 H), 3,93 - 4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, *J=5,7 Hz*, 1 H) 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,91 (dd, *J* = 10,3, 5,1 Hz, 1 H), 6,43 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,47 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 63

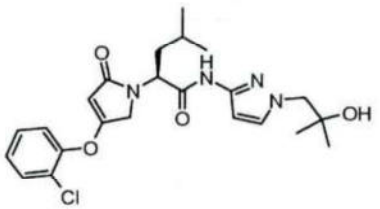
(S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[L-((R)-2,3- DIHIDROXI-PROPIL)-L-H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Uma solução de (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[I-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-propionamida (preparado como no Exemplo 62, 201 mg, 0,37 mmol) em tetrahidrofurano (6 mL) foi tratada com 1N de ácido clorídrico aquoso (3 mL). A mistura da reação foi agitada por 4 h a temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila (60 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Quando a concentração proporcionou (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (153 mg, 83%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 503,2056, observado 503,2056; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 1,02 (m, 2 H), 1,02 - 1,29 (m, 4 H), 1,52 - 1,83 (m, 7 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,19 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, J = 5.4 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 64

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO [L-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico L-leucina (1,26 g, 6,8 mmol) dissolvida em acetonitrila (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (950 mg, 7,05 mmol). Depois de ser completada a adição a mistura foi agitada a 105°C por 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (950 mg, 7,05 mmol) e aquecida a 105°C momento em que éster etílico de ácido (E)-4bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 2,05g, 6,17 mmol) em acetonitrila (10 mL)foi adicionado lentamente. Após a mistura da reação ser resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano, lavado com 2N de ácido clorídrico aquoso, uma solução de cloreto de sódio saturado e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 40 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentaenóico (1,19 g, 57%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{20}ClNO_4$ $[M]^+$ 337, observado $[M+H]^+$ 338.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentaenóico (173 mg, 3,40 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (173 mg, 4,09 mmol) em água (5 mL). Após a adição ser completada a mistura foi

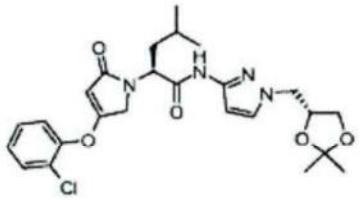
agitada a 25°C por 1 h. A mistura da reação foi despejada dentro de água e éter dietílico e as camadas separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 2N de ácido clorídrico aquoso e extraída com diclorometano. As frações de diclorometano combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturado, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (993 mg, 90%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{18}ClNO_4$ $[M]^+$ 323, observado $[m+H]^+$ 324.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (115 mg, 0,35 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,38 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,38 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 0,5 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 78 mg, 0,49 mmol). A mistura da reação foi agitada por 18 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido após a concentração, foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 4 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1-H-pirazol-3-il]-amida (81 mg,

50%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_4$ $[M+H]^+$ 461,1950, observado 461,1951; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 65

ÁCIDO ((S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO [1-((R)-2,2-DIMETIL-[L,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA

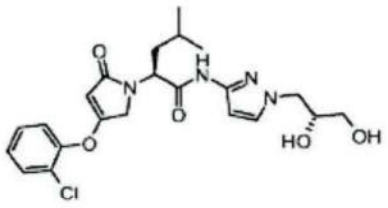


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 507 mg, 1,53 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (267 mg, 1,68 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (232 mg, 1,68 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 0,5 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado como no Exemplo 49, 374 mg, 1,84 mmol). A mistura da reação foi agitada por 18 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de bicarbonato de sódio saturada,

uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido após a concentração, foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 40 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (376 mg, 49%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 503,2056, observado 503,2056; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,66 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 66

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METHIL-PENTANÓICO [1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



Método A

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]- amida

(preparado como no Exemplo 65, 354 mg, 0,68 mmol) em tetrahidrofurano (6 mL) foi tratada com 1N de ácido clorídrico aquoso (3 mL). A mistura da reação foi agitada por 4 h a temperatura ambiente. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila (60 mL), lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Quando a concentração proporcionou ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanóico [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (153 mg, 83%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ 463,1743[M+H]$^+$ observado 463,1744; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,33 - 1,50 (m, 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,16 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (m, J = 13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,37 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 7,5 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Método B

A uma solução de 2-clorofenol (3186 g, 24,78 mmol) em tetrahidrofurano (14000 mL) a 12°C foi adicionada uma solução de potássio *t*-butóxido em tetrahidrofurano (8150 mL, 13,48mol) ao longo de 45 min mantendo uma temperatura interna entre 12 e 17°C. A solução foi aquecida a 22°C e agitada por 1 h antes que etil 2-butionato (1400g, 12,48 mol) fosse adicionado em uma parte. A mistura resultante foi aquecida a 40°C, e agitada por 19,75 h. A mistura da reação foi transferida para um extrator e foi diluída com éter *t*-

butílico de metila (21 L) e uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (145 L). A mistura foi agitada e separada e a fase orgânica lavada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (14 L). As fases aquosas foram combinadas e extraídas com éter t-butílico de metila (10 L). A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (7 L). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio 20% (14 L). A solução foi evaporada para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (96,9% puro por HPLC, 3134 g, 101%) como um óleo amarelo claro.

A uma solução de éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (1880 g, 7,82 mol) em diclorometano (18,6 L) foi adicionado *N*-bromosuccinimida (1490 g, 8,29 mol) e 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrila) (47g, 0,188 mol) e a solução resultante aquecida para refluir por 23 h. A solução amarelo claro foi resfriada para a temperatura ambiente e transferida para um extrator antes de ser adicionada água (19 L). A mistura bifásica foi agitada a temperatura ambiente por 1h. A mistura foi separada e a fase orgânica lavada com uma solução de cloreto de sódio a 20% (19 L). A solução foi evaporada para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (87.8% puro por **HPLC**, 2824 g, 99%) como um óleo vermelho.

A uma solução de sal de cloridrato éster metílico (L)-leucina (152,6 g, 0,840 mol) em etanol (desnaturado (teor alcoólico 100%), 2500 ml) foi adicionado bicarbonato de sódio (115,3 g, 1,37 mol) a temperatura ambiente e a mistura resultante agitada por 15 min. A esta mistura foi adicionado éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenoxi)-but-2-

enóico (87.8% puro por **HPLC**, 200 g, 0,549 mol). A solução turva foi aquecida para refluir e aproximadamente 500 mL de solvente foram removidos através de separador de destilação tipo dean Stark antes de refluir continuamente de um dia para o outro. Foi adicionado a esta solução ácido acético glacial (200 mL) e a solução foi aquecida para refluir durante 2 h adicionais. A mistura da reação foi resfriada para a temperatura ambiente e foi adicionado *éter t-butílico* (2,7 L) e água (2 L). A mistura foi separada e a fase orgânica lavada com uma solução de cloreto de sódio a 20% (2 L). A solução foi evaporada, o resíduo tratado com tolueno (2 L) e evaporada novamente para produzir éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (83,3% puro por HPLC, 273 g) como um óleo laranja escuro.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico cru (273 g, 0,512 mol, 83% puro) em 2-metiltetrahidrofurano (1030 mL) foi adicionado 2N de hidróxido de sódio (308 mL, 616 mmol) e a mistura resultante agitada a entre 21 e 26°C por 20 min. A esta mistura foi adicionado 2N de hidróxido de sódio (265 mL, 530 mmol) e a mistura resultante agitada vigorosamente por 2,5 h. A mistura foi diluída com água (500 mL) e um éter t-butílico de metila(300 mL) foi mexido por 10 min. A camada aquosa foi acidificada com 2N de ácido clorídrico (60,0 mL, 120 mmol) (pH=3) e extraída com acetato de etila (300 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com éter t-butílico de metila(500 mL). A camada aquosa foi resfriada a 15°C antes de ser adicionada uma solução de ácido clorídrico (6N, 210 mL)

ao longo de 20 min mantendo a temperatura de entre 15 e 19°C até que fosse obtido um pH de 2,6. A esta solução foi adicionado diclorometano (1000 mL) e a mistura foi separada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (300 mL) e a mistura foi separada. As camadas de diclorometano foram combinadas e lavadas com uma solução aquosa de cloreto de sódio a 20% (200 mL). A solução foi evaporada e os resíduos colocados em suspensão em ácido fórmico (1272 mL). A mistura foi agitada lentamente até a solução ser obtida antes de ser adicionada água (1330 mL) e cristais semente (1 g). A mistura resultante foi agitada por 2,5 h a temperatura ambiente. A mistura foi resfriada a 5°C, filtrada e a massa lavada com água e seca sob vácuo para produzir ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (111 g, 56,9%) como um sólido bege.

A uma mistura agitada de 3-aminopirazol (5,00 g, 60,2 mmol) dissolvida em *N,N*-dimetilformamida (75 mL) foi adicionado anidrido ftálico (8,91 g, 60,2 mmol). Após a adição ser completada, a mistura foi agitada a 125°C por 24 h. Quando resfriada a 25°C,foi adicionada água (100 mL) que resultou em precipitação. A suspensão branca foi resfriada (-5°C) e agitada por 30m min. Em seguida filtração, lavagem com água, e secagem por sucção produziram 2-(1H-pirazol-3-il)-isoindol-1,3-diona (9,36 g, 73,0%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{11}H_7N_3O_2$ $[M]^+$ 213, observado $[M+H]^+$ 214.

A uma solução de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metanol (60,00 g, 454,0 mmol) e 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano (63,67 g, 567,6 mmol) em acetato de etila (600 mL) a 15°C foi adicionado cloreto de 4-

clorobenzenosulfonil (100,6 g, 476,7 mmol)e a solução turva resultante agitada por 2 h antes de ser aquecida a temperatura ambiente. A solução resultante foi agitada a temperatura ambiente por 4 h antes de ser adicionada água fria (300 mL) e a mistura resultante agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi diluída com heptano (600 mL) e a camada orgânica foi separada e lavada com água (3 x 600 mL). A mistura foi concentrada sob vácuo para fornecer um óleo amarelo que foi tratado com heptano (200 mL). A mistura foi concentrada para remover qualquer acetato de etila remanescente e foi adicionado heptano (500 mL) uma vez mais para induzir a cristalização. A suspensão branca grossa foi filtrada, lavada com heptano, e seca com sucção para fornecer (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil éster (129,93 g, 93,3%, 98,9% puro HPLC, 99,89% e.e) como um sólido branco.

Uma mistura de ácido 2-(1H-pirazol-3-il)isoindol-1,3-diona (5,00 g, 23,5 mmol), 4-cloro-benzenosulfônico (S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil éster (8,00 g, 26,1 mmol), e sódio *t*-butóxido (2,78 g, 28,9 mmol) em 1,4-dioxano (50 mL) foi refluída (103°C) por 24 h. Quando resfriada a 25°C, foi adicionada água (55 mL). A mistura se tornou turva e foi observada cristalização, Em seguida, foi adicionada água (50 mL) lentamente durante 30 min. Em seguida filtração, lavagem com água, e secagem por sucção forneceram 2-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]isoindol-1,3-diona (5,69 g, 74,1%) como um sólido esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{17}N_3O_4$ $[M]^+$ 327, observado $[M+H]^+$ 328.

Uma suspensão de 2-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]isoindol-1,3-diona (5,00 g, 15,3 mmol) em éter t-butílico de metila(50 mL) e etanol (30 mL) foi resfriada com um banho de água gelada, e foi adicionado metilamina 33% em peso em etanol (20,0 mL, 161 mmol). Após 30 min, a mistura foi aquecida a temperatura ambiente a agitada por 2 h. Foi adicionado heptano (50 mL) e a mistura foi resfriada (-20°C) por 30 min. Os sólidos resultantes foram removidos através de filtração e enxaguados com heptano. O filtrado foi parcialmente concentrado a um volume de ~ 50 mL. Os sólidos resultantes foram removidos através de filtração e enxaguados com éter t-butílico de metila e heptano. Depois de enxugada a concentração de filtrado, permaneceu um óleo amarelo que foi em seguida dissolvido em éter t-butílico de metila(15 mL) e resfriado (-20°C) por 30 min. A adição de cristais semente e raspagem com uma espátula iniciou a cristalização do produto. Foi adicionado heptano (30 mL) e a suspensão foi resfriada (-20°C) por 30 min. Em seguida a filtração, lavagem com heptano, e secagem por sucção forneceram 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (2,85 g, 94,6%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observado $[M+H]^+$ 198.

Uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,00 g, 3,09 mmol), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (768 mg, 3,89 mmol), e *N,N*-diisopropiletilamina (2,10 mL, 11,9 mmol) em acetato de etila (8 mL) foi resfriada com um banho de água gelada, e foi adicionado 50% em peso de anidrido cíclico de

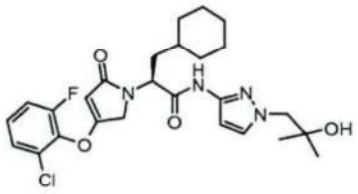
ácido 1-propanofosfônico em acetato de etila (6,95 mL, 11,7 mmol). Depois de 1 h, foi adicionada água (20 mL) e a mistura foi aquecida para 25°C. A camada orgânica foi separada e lavada com 1N de hidróxido de sódio (15 mL x 2), salmoura (15 mL), e em seguida água (15 mL). A concentração de camada orgânica forneceu 1,60 g de uma espuma amarelo pálido, que foi dissolvida em éter *t*-butílico de metila (5 mL) quando aquecido a 50°C. Heptano (5 mL) foi adicionado lentamente a solução morna que resultou em uma precipitação branca. A mistura foi resfriada para 25°C e foi adicionado heptano. Depois de resfriar com um banho de água gelada por 30 min, o sólido resultante foi coletado por filtração, lavado com heptano: éter *t*-butílico de metila (2:1), e seco por sucção para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (1,42 g, 91,4%) como um sólido esbranquiçado:LR-ES_MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 502, observado $[M+H]^+$ 503.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (1,00 g, 1,99 mmol) em 2-propanol (4 mL) foi adicionado 2N de ácido clorídrico (4,00 mL, 8,00 mmol). A mistura foi agitada por 2 h a 25°C. Foi adicionada água (4 mL) e a mistura foi completamente extraída com éter *t*-butílico de metila (30 mL). A camada orgânica foi separada e lavada com 1N de hidróxido de sódio (20 mL) e em seguida salmoura (20 mL). A concentração da camada orgânica forneceu uma espuma branca. A espuma foi cortada fora com uma espátula para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-

metil-pentanóico [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (890 g, 96,7%) como um sólido esbranquiçado:LR-ES_MS m/z calculado para $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 462, observado $[M+H]^+$ 463.

EXEMPLO 67

(S)-2-[4-(2-CLORO-6-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[L-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de 2-cloro-6-fluoro-fenol (2,92 g, 20,0 mmol) e etil-2-butionato (4,73 g, 38,90 mmol) em tertrahidrofurano (30 mL) foi adicionado lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3,04 g, 20,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 4 h. Quando da conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado primeiro com 1N de ácido clorídrico aquoso, em seguida com solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (3,70 g, 71%) como um óleo sem cor: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 3 H), 2,55 (s, 3 H), 3,94 - 4,25 (m, 2 H), 4,81 (br. s., 1 H), 7,02 - 7,21 (m, 3 H).

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (3,70 g, 14,34 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromosuccinimida (3,66 g, 17,20 mmol) e peróxido de benzoíla (500 mg, 2,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 8 h. Em seguida a mistura da reação foi colocada no refrigerador de um dia para o outro, a succinimida foi removida através de filtração e o solvente foi removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (2,95 g, 61%) como um óleo amarelo: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 4,16 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 7,09 - 7,31 (m, 3 H).

A uma mistura agitada de cloridrato de éster etílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (2,14 g, 9,80 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 60°C por 8 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (1,0g, 9,80 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida para 80 °C momento em que éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (2,95, 8,80 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completada a adição a mistura da reação foi aquecida para 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada para 25° C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de

cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 80 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico de ácido(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (800 mg, 24%) como um óleo amarelo: LR-ES_MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}ClFNO_4$ $[M]^+$ 395, observado $[M+H]^+$ 396.

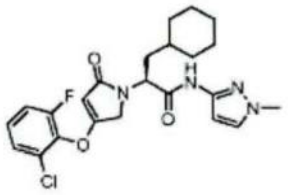
A uma mistura de (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (800 mg, 2,00 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) foi adicionada uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (8,0 mL, 4,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura da reação foi derramada dentro de água e éter dietílico e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (740 mg, 97%) como um sólido marrom claro: LR-ES_MS m/z calculado para $C_{19}H_{21}ClFNO_4$ $[M]^+$ 381, observado $[M+H]^+$ 382.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (154 mg, 0,40 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,38 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (53 mg, 0,38 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25° por 0,5 h

seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 75 mg, 0,48 mmol), benzotriatol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (424 mg, 0,96 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (129 mg, 1,9 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (85 mg, 41%) como um sólido branco: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 1,32 (m, 6 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,51 - 1,84 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,24 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, I H) 4,91 (dd, *J* = 10,7, 5,0 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 3 H) 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{32}ClFN_4O_4$ $[M+H]^+$ 519,2169, observado 519,2169.

EXEMPLO 68

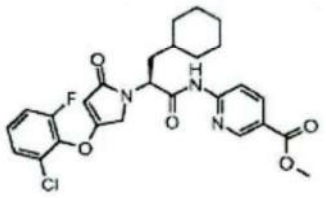
(S)-2-[4-(2-CLORO-6-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-(L-METIL-LH-PIRAZOL-3-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 67, 125 mg, 0,33 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (40 mg, 0,40 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (300 mg, 0,67 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (85 mg, 0,65 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida (68 mg, 45%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,60 - 1,36 (m, 6 H) 1,42 - 1,91 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 4,25 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,62 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,90 (dd, *J* = 10,3, 5,4 Hz, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,38 - 7,54 (m, 3 H) 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,74 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{26}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ 483,1569, observado 483,1568.

EXEMPLO 69

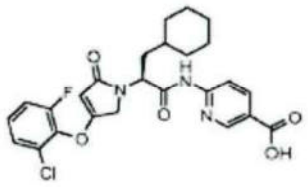
ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 6-{(S)-2-[4-(2-CLORO-6-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PYRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-PROPIONILAMINO}-NICOTÍNICO



Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 67, 206 mg, 0,54 mmol), em diclorometano (5 mL) foi tratada com éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico (110 mg, 0,72 mmol), bromotripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (503 mg, 1,1 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,1 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir,éster metílico de ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil- propionilamino}-nicotínico (90 mg, 33%): ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,36 (m, 6 H) 1,40 - 1,92 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,29 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, *J* = 18,7 Hz, I H) 5,00 (s, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 7,30 - 7,61 (m, 3 H) 8,16 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H) 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1 H) 8,87 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 516,1696, observado 516,1696.

EXEMPLO 70

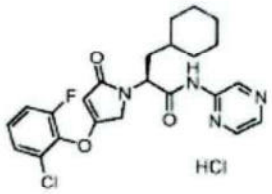
ÁCIDO 6-{(S)-2-[4-(2-CLORO-6-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL- PROPIONILAMINO}-NICOTÍNICO



A uma mistura agitada magneticamente de éster metílico de ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil- propionilamino}-nicotínico (preparada como no Exemplo 69, 80 mg, 0,16 mmol) em tetrahidrofurano (3,0 mL) foi adicionada uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (1,0 mL, 0,5 mmol). Depois de terminar a adição a mistura foi agitada a 25° por 4 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com ácido clorídrico aquoso 1N, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi recristalizado a partir do acetato de etila para produzir, ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil- propionilamino}-nicotínico (10 mg, 13%) como um sólido branco: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 1,42 (m, 6 H) 1,41 - 1,90 (m, 7 H) 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,99 (s, 1 H) 5,01 - 5,10 (m, 1 H) 7,31 - 7,57 (m, 3 H) 8,14 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,25 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H) 8,84 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 11,26 (s, I H) 13,18 (br. s., 1 H). HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{25}ClFN_3O_5$ $[M+H]^+$ 502,1540, observado 502,1537.

EXEMPLO 71

CLORIDRATO DE (S)-2-[4-(2-CLORO-6-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-PIRAZIN-2-IL-PROPIONAMIDA

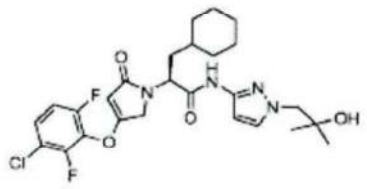


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 67, 200 mg, 0,52 mmol), em diclorometano (5 mL) foi tratada com pirazin-2-ilamina (65 mg, 0,68 mmol), bromotripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (503 mg, 1,1 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,85 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir um material ceroso. Este material foi dissolvido em diclorometano (2mL). A solução limpa foi tratada com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 4 mL) e os solventes foram evaporados. O resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir cloridrato de (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida (28 mg, 33%) como um sólido laranja: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,37 (m, 6 H) 1,43 - 1,95 (m, 7 H) 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 5,00 (s, 1 H) 5,02 - 5,12 (m, 1 H) 7,36 - 7,57 (m, 3 H) 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 9,27 (d, J = 1,2 Hz, 1 H)

11,20 (s, 1 H). HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{24}ClFN_4O_5$ 459,1594, observado 459,1593$[M+H]^+$.

EXEMPLO 72

(S)-2-[4-(3-CLORO-2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de 3-cloro-2,6-difluoro-fenol (4,60 g, 28,0 mmol) e etil-2-butionato (6,30 g, 56,0 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionado lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,30 g, 28,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 4 h. Quando da conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado com 1N de ácido clorídrico aquoso, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (6,44 g, 84%) como um óleo sem cor: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,54 (s, 3 H), 4,13 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,98 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,33 (m, 1 H).

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (6,00 g,

21,7 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromosuccinimida (7,70 g, 43,5 mmol) e peróxido de benzoíla (1,05 g, 3,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 8 h. Em seguida a mistura da reação foi colocada no refrigerador de um dia para o outro, a succinimida foi removida através de filtração e o solvente foi removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (4,40 g, 58%) como um óleo amarelo: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H), 4,18 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 5,00 (s, 1 H), 7,01 (td, *J* =9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,27- 7,37 (m, 1 H).

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (2,60 g, 11,60 mmol) dissolvida em acetonitrila (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado trietilamina (1,3 g, 12,70 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (1,3g, 12,7 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida para 80 °C momento em que éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-cloro-2,6-diluoro-fenoxi)-but-2-enóico (4,10, 11,60 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completada a adição a mistura da reação foi aquecida para 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada para 25° C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de

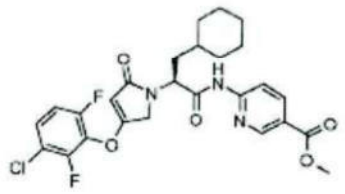
cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 80 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico de ácido(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico como um óleo amarelo(1,33 g, 28%): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 - 1,33 (m, 7 H), 1,47 - 1,91 (m, 6 H), 3,65 (s, 3 H), 4,28 (br. s., 2 H), 4,74 (dd, J = 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,28 (br. s., 1 H), 7,39 - 7,54 (m, 1 H), 7,57 - 7,82 (m, 1 H).

A uma mistura agitada magneticamente de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (1,33 g, 3,22 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionada uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (15,0 mL, 7,5 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura da reação foi derramada dentro de água e éter dietílico e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (1,30 g, 99%) como um óleo amarelo: %): ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75 - 1,28 (m, 7 H), 1,53 - 1,82 (m, 6 H), 4,11 - 4,46 (m, 2 H), 4,64 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 7,38 - 7,52 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 12,55 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (143 mg, 0,36 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 70 mg, 0,45 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (350 mg, 0,79 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0.80 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (65 mg, 34%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{31}ClF_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 537,2075, observado 537,2075; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 1,31 (m, 6 H) 1,05 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,52 - 1,85 (m, 7 H) 3,89 (s, 2 H) 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,90 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,45 (td, J = 9,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,67 (td, J = 8,7, 5,3 Hz, 1 H) 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 73

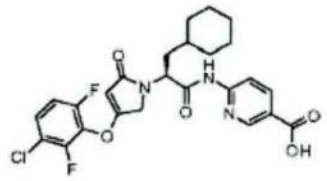
ÉSTER METÍLICO DE ÁCIDO 6-{(S)-2-[4-(3-CLORO-2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-PROPIONILAMINO}-NICOTÍNICO



Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 72, 510 mg, 1,28 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com éster metílico de ácido 6-amino-nicotínico (252 mg, 1,67 mmol), bromotripirrolidinofosfônio hexafluorofosfato (1,20 g, 2,57 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (438 mg, 2,52 mmol). A mistura da reação foi agitada por 5 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico de ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico (160 mg, 24%) como um sólido caramelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{26}ClFN_2O_5$ $[M+H]^+$ 534,1606, observado 534,1606 ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 1,36 (m, 6 H) 1,37 - 1,93 (m, 7 H) 3,86 (s, 3 H) 4,33 (d, J = 18,5 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,5 Hz, 1 H) 5,04 (dd, J = 11,3, 5,0 Hz, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,45 (td, J = 9,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,68 (ddd, J = 9,5, 8,1, 5,6 Hz, 1 H) 8,13 - 8,19 (m, 1 H) 8,29 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H) 8,87 (dd, J = 2,4, 0,8 Hz, 1 H) 11,32 (s, 1 H).

EXEMPLO 74

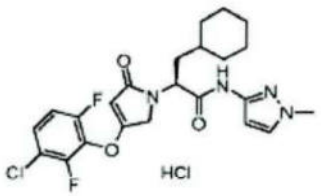
ÁCIDO 6-{(S)-2-[4-(3-CLORO-2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-PROPIONILAMINO}-NICOTÍNICO



A uma mistura agitada magneticamente de éster metílico de ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico (preparada como no Exemplo 72, 150 mg, 0,28 mmol) em tetrahidrofurano (3,0 mL) foi adicionada uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (2,0 mL, 1,0 mmol). Depois de terminar a adição a mistura foi agitada a 25° por 4 h. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com 1N de ácido clorídrico aquoso, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi recristalizado e triturado a partir do acetato de etila para produzir, ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico (30 mg, 21%) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{24}ClFN_2O_5$ $[M+H]^+$ 520,1446, observado 520,1446; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,61 - 1,38 (m, 5 H) 1,44 - 1,87 (m, 8 H) 4,33 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, I H) 4,91 - 5,14 (m, 1 H) 5,27 (s, 1 H) 7,16 - 7,56 (m, 1 H) 7,57 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 - 8,49 (m, 2 H) 8,84 (s, 1 H) 11,27 (s, 1 H) 13,16 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 75

CLORIDRATO DE (S)-2-[4-(3-CLORO-2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-PROPIONAMIDA

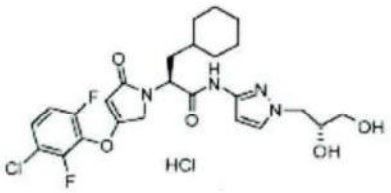


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 72, 160 mg, 0,40 mmol), em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (450 mg, 1,01 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (130 mg, 1,01 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-proprionamida como um material ceroso. Este material foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 4 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. A mistura resultante foi filtrada para produzir cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-

3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-proprionamida (75 mg, 36%) como um sólido caramelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{25}ClF_2N_4O_3$ 478, observado 479$[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,65 - 1,30 (m, 6 H) 1,42 - 1,83 (m, 7 H) 3,71 (s, 3 H) 4,27 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,87 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, I H) 5,22 (s, 1 H) 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,43 (td, J = 9,0, 1,7 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, I H) 7,66 (td, J = 9,0, 5,4 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 76

CLORIDRATO DE (S)-2-[4-(3-CLORO-2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-3-CICLOHEXIL-N-(1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL)-PROPIONAMIDA

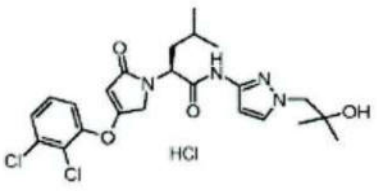


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (preparada como no Exemplo 72, 185 mg, 0,46 mmol), em diclorometano (10 mL) foi tratada com cloreto oxalil (0,35 mL, 2M em diclorometano), e *N,N*-dimetilformamida (1 pastilha). Foi observada efervescência. A mistura da reação foi agitada por 2 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (5 mL) e tratada com (R)-3-(3-amino-pirazol-1-il)-propano-1,2-diol (como preparado no Exemplo 38, 87 mg, 0,55 mmol), e trietilamina (102 mg, 1,00 mmol). A mistura da reação foi agitada a 25°C, em nitrogênio por 18 h. A mistura da reação foi diluída com diclorometano, lavada com água, 2N de ácido clorídrico aquoso, solução de bicarbonato de sódio saturada,

uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 50% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]propionamida como um sólido macio. Este sólido foi dissolvido em diclorometano (4mL) e tratado com cloreto de hidrogênio 1M em éter dietílico (4 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir cloridrato de (S)-2-[4-(2-cloro-6-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]propionamida (20 mg, 8%) como um sólido: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{29}ClF_2N_4O_5$ $[M]^+$ 538,18, observado $[M+H]^+$ 539,1; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,58 - 1,41 (m, 6 H) 1,38 - 1,89 (m, 7 H) 3,18 - 3,41 (m, 2 H) 3,80 - 3,92 (m, 2 H) 4,09 (dd, J = 13,9, 3,9 Hz, 1 H) 4,29 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,64 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,82 - 4,96 (m, 1 H) 5,24 (s, 1 H) 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,60 - 7,74 (m, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 77

CLORIDRATO [1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 2,3-dicloro-fenol (10,0 g, 61,3 mmol) e etil-2-butionato (13,70 g, 123,0 mmol) em tetrahidrofurano (60 mL) foi adicionado lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (9,30 g, 61,3 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 4 h. Quando da conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo e o resíduo foi retomado em éter dietílico e lavado com 1N de ácido clorídrico aquoso, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (10,5 g, 63%) como um óleo sem cor: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, J = 7,0 Hz, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 4,01 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 4,61 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, I H), 7,48 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,63 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, I H).

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (10,5 g, 38,10. mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromosuccinimida (9,50 g, 53,40 mmol) e peróxido de benzoíla (75% de pureza por peso, 1,50 g, 4,64 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 8 h. Em seguida a mistura da reação foi colocada no refrigerador de um dia para o outro, a succinimida foi removida através de filtração e o solvente foi removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de

etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (12,80 g, 94%) como um óleo amarelo: ^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 4,07 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, I H).

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico (L)-leucina (3,70 g, 20,20 mmol) dissolvida em acetonitrila (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado trietilamina (2,5 g, 24,50 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (2,5 g, 24,50 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida para 80 °C momento em que éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (6,00 g, 17,0 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completada a adição a mistura da reação foi aquecida para 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada para 25° C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 50% acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico de ácido(S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,23 g, 20%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{19}Cl_2NO_4$ $[M]^+$ 371, observado 372.

A uma mistura agitada magneticamente de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-

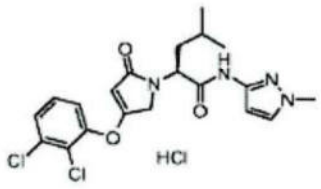
dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,23 g, 3,30 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionada uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (20,0 mL, 10,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura da reação foi derramada dentro de água e éter dietílico e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanóico (1,24 g, 99%) como um sólido amarelo: LRMS ES m/z calculado para $C_{16}H_{17}Cl_2NO_4$ $[M]^+$ 357, observado 358.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanóico (130 mg, 0,36 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 80 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (340 mg, 0,76 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (120 mg, 0.93 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-

fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida como um material macio. Este material foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com 1M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (4 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. O sólido foi filtrado para produzir cloridrato [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (60 mg, 31%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{28}Cl_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 495,1561, observado 495,1564; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 1,04 (s, 3 H) 1,06 (s, 3 H) 1,35 - 1,65 (m, 2 H) 1,67 - 1,86 (m, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,22 (d, J = 18,5 Hz, 1 H) 4,63 (d, J = 18,5 Hz, 1 H) 4,86 - 4,91 (m, 1 H) 4,92 (s, 1 H) 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,44 - 7,59 (m, 3 H) 7,64 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1 H) 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 78

CLORIDRATO [1-METIL-LH-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

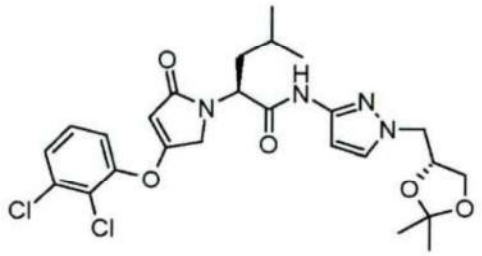


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 77, 120 mg, 0,34 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (50 mg, 0,51 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-

tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (303 mg, 0,68 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (110 mg, 0,85 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 70% acetato de etila/hexanos) para produzir, de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida como um material ceroso. Este material foi dissolvido em éter dietílico (4 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. A mistura resultante foi filtrada para produzir cloridrato de [1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (58 mg, 36%) como um sólido laranja: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{22}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ 459,0961, observado 459,0961; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,31 - 1,64 (m, 2 H) 1,64 - 1,82 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,82 - 4,89 (m, 1 H) 4,90 (s, 1 H) 6,38 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,40 - 7,57 (m, 3 H) 7,62 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H).

EXEMPLO 79

ÁCIDO (S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO [1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-METIL)-LH-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA



Uma solução de ácido 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no Exemplo 5, 12,0 g, 106 mmol), em *N,N*-dimetilformamida (150 mL) foi tratada com éster (S)2-2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil de ácido tolueno-4-sulfônico (25,5 g, 89 mmol), e carbonato de potássio (24,5 g, 178 mmol). A mistura da reação foi agitada por 6 h a 90°, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada duas vezes com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir cloridrato de ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g, 72%) como um óleo amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$ 227, observado $[M+H]^+$ 228; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,35 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 3,77 (dd, *J* = 8,8, 5,7 Hz, 1 H), 4,13 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,27 (dd, *J* = 14,0, 6,6 Hz, 1 H), 4,39 (dd, *J* = 14,0, 3,6 Hz, 1 H), 4,45 - 4,59 (m, 1 H), 6,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 7,59 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H).

1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (14,5 g) foi diluído em 60 mL de etanol e foi adicionado 10% de paládio em carbono (1,4 g). A mistura foi hidrogenada em um aparelho Parr a 344,7 kPa por 16 h. A mistura foi filtrada e o solvente foi removido para produzir

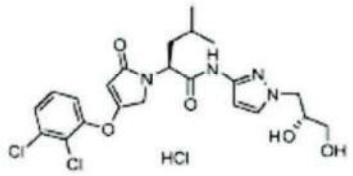
o produto 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol-3-ilamina (12,4 g, 98%) como um óleo sem cor, LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197 observado $[M+H]^+$ 198; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,70 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,85 - 4,02 (m, 3 H), 4,28 (quin, J = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 5,36 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanóico (preparada como no Exemplo 77, 192 mg, 0,54 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi tratada com 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (127 mg, 0,65 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (486 mg, 1,1 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (142 mg, 1,1 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (165 mg, 57%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 537,1666, observado 537,1668; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J =

8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,15 (m, 2 H), 4,23 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 4,62 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, I H), 7,64 (m, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, I H).

EXEMPLO 80

CLORIDRATO [1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-METIL)-LH-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

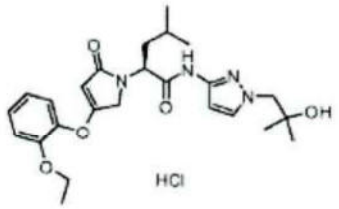


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (preparada com no Exemplo 79, 145 mg, 0,27 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratada com 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada para produzir, ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (65 mg, 34%) como um material macio. Este material foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e tratado com 1M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. A

mistura foi filtrada para produzir cloridrato [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (85 mg, 59%) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{26}Cl_2N_4O_5$ $[M]^+$ 497,1353, observado $[M+H]^+$ 497,1355; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,66 (m, 2 H), 1,67 - 1,86 (m, 1 H), 3,19 - 3,38 (m, 2 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,5 Hz, 1 H), 4,16-4,32 (br. s., 2 H), 4,23 (m, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 - 4,91 (m, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,59 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 81

CLORIDRATO [1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-ETOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 2-etoxi-fenol (10,3 g, 74,5 mmol) e etil-2-butionato (16,80 g, 149,0 mmol) em tetrahidrofurano (60 mL) foi adicionado lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (16,80 g, 149,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 4 h. Quando da conclusão da reação o tetrahidrofurano foi removido em vácuo e o resíduo foi retomado em éter dietílico e lavado com 1N de ácido clorídrico aquoso, solução aquosa de hidróxido de sódio a 10%, solução de cloreto de sódio

saturada e seco sobre sulfato de magnésio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enóico (8,57 g, 46%) como um óleo sem cor: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 1,37 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 3,95 - 4,19 (m, 4 H), 4,83 (s, 1 H), 6,88 - 7,08 (m, 3 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H).

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enóico (8,57 g, 34,3 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromosuccinimida (9,10 g, 51,10 mmol) e peróxido de benzoíla (75%, 1,65 g, 5,10 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada em refluxo por 8 h. Em seguida a mistura da reação foi colocada no refrigerador de um dia para o outro, a succinimida foi removida através de filtração e o solvente foi removido em vácuo. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 0% a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)4-bromo-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enóico (8,0 g, 71%) como um óleo amarelo: ^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 1,39 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 3,94 - 4,23 (m, 4 H), 4,73 (s, 2 H), 4,90 (s, 1 H), 6,85 - 7,12 (m, 3 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H).

A uma mistura agitada de cloridrato de éster metílico (L)-leucina (2,70 g, 14,60 mmol) dissolvida em acetonitrila (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi

adicionado trietilamina (1,6 g, 16,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (1,6 g, 16,0 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida para 85 °C momento em que éster etílico de ácido (E)4-bromo-3-(2-etoxi-fenoxi)-but-2-enóico (4,00 g, 12,2 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completada a adição a mistura da reação foi aquecida para 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada para 25° C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 120 g; 10% a 70% acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,40 g, 33%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 347, observado $[M+H]^+$ 348.

A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,40 g, 4,0 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL) foi adicionada 0,5N de solução de hidróxido de lítio (23,0 mL, 11,5 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura da reação foi derramada dentro de água e éter dietílico e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre

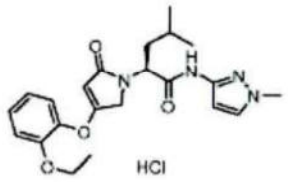
sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,20 g, 97%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observado $[M+H]^+$ 334.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (130 mg, 0,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 75 mg, 0,46 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (353 mg, 0,8 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0,8 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 30% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida como um material macio. Este material foi dissolvido em éter dietílico (4 mL) e tratado com de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 4 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. O sólido foi filtrado para produzir cloridrato [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido ((S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (45

mg, 23%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 471,2602, observado 471,2603; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,26 (t, J = 6,8 Hz, 3 H), 1,32 - 1,64 (m, 2 H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,00 - 4,13 (m, 3 H), 4,35 - 4,62 (m, 2 H), 4,74 (s, I H), 4,89 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,99 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 82

CLORIDRATO (1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-ETOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

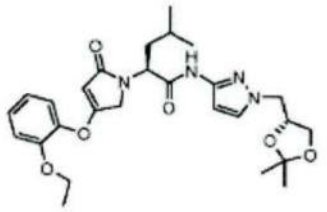


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 81, 120 mg, 0,36 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (42 mg, 0,43 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (320 mg, 0,72 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (100 mg, 0,80 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash

RediSep da Teledyne Isco 12 g; 20% a 70% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida como um material ceroso. Este material foi dissolvido em éter dietílico (4 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. O mistura resultante foi filtrada para produzir cloridrato (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida de ácido ((S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (30 mg, 19%) como um sólido marrom: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{28}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 435,2003, observado 435,2002; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,30 - 1,61 (m, 2 H) 1,62 - 1,82 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,94 - 4,13 (m, 3 H) 4,48 (d, J = 18,1 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,86 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H) 6,37 (d, J = 1,2 Hz, 1 H) 6,97 (t, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,52 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H).

EXEMPLO 83

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-ETOXY-FENOXY)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO [1-((R)-2,2-DIMETIL-[L,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA

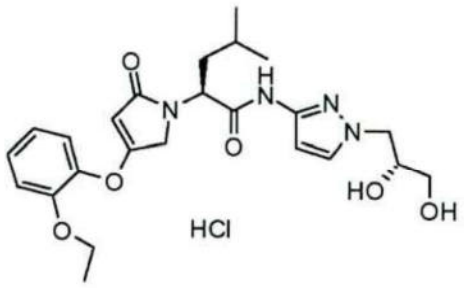


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada

como no Exemplo 81, 160 mg, 0,48 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 115 mg, 0,57 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (442 mg, 1,0 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 20% a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (110 mg, 45%) como um sólido caramelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{36}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 513,2708, observado 513,2707; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 0,92 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,21 - 1,33 (m, 3 H) 1,24 (s, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,33 - 1,47 (m, 1 H) 1,47 - 1,63 (m, 1 H) 1,66 - 1,83 (m, 1 H) 3,73 (dd, J = 8,6, 5,9 Hz, 1 H) 3,93 - 4,15 (m, 6 H) 4,29 - 4,39 (m, 1 H) 4,51 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 4,89 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H) 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 6,99 (td, J = 7,5, 1,2 Hz, 1 H) 7,16 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 2 H) 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 84

CLORIDRATO [1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA ÁCIDO (S)-2-[4-(2-ETOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

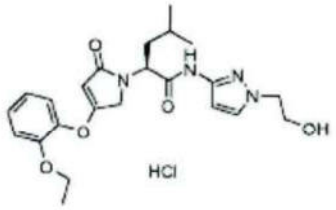


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (preparada como no Exemplo 83, 95 mg, 0,19 mmol), em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratada com 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°. A mistura da reação foi diluída acetato de etila, lavada com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada para produzir ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida como um material macio . Este material foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. A mistura foi filtrada para produzir cloridrato [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (51 mg, 61%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{32}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 473,2395, observado 473,2395; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3 H) 1,24 (t, J = 6,9 Hz, 3 H) 1,40 (br. s., 1 H) 1,46 - 1,62 (m, 1 H) 1,64 - 1,80 (m, 1 H) 3,17 - 3,40 (m, 2 H) 3,69 - 3,79 (m, 1 H)

3,79 - 3,90 (m, 1 H) 3,98 - 4,11 (m, 4 H) 4,49 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,72 (s, 1 H) 4,86 (dd, *J* = I LO, 4,7 Hz, 1 H) 6,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 6,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H) 7,13 - 7,20 (m, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 2 H) 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 85

CLORIDRATO [1-(2-HIDROXI-ETIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA ÁCIDO (S)-2-[4-(2-ETOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

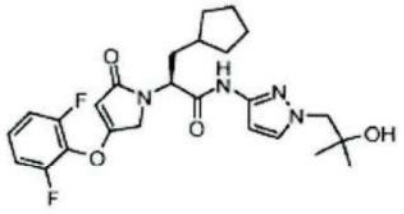


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanóico (preparado como no Exemplo 81, 170 mg, 0,5 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)etil]-1H-pirazol-3-ilamina (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 67, 150 mg, 0,62 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (470 mg, 1,06 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 0% a 60% acetato de

etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-1-pentanóico {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-amida como um material amorfo laranja (120 mg, 42%). Este material (120 mg, 0,21 mmol) foi dissolvido em etanol (20 mL) e tratado com ácido clorídrico concentrado (10 pastilhas). A mistura foi agitada de um dia para o outro e evaporada. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada para produzir ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida como um material macio . Este material foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. A mistura foi filtrada para produzir cloridrato [1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (60 mg, 25% duas etapas) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{30}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 443,2289, observado 443,2289; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (t, *J* = 7,5 Hz, 6 H) 1,26 (t, *J* = 6,6 Hz, 3 H) 1,33 - 1,48 (m, 1 H) 1,48 - 1,63 (m, 1 H) 1,65 - 1,81 (m, 1 H) 3,68 (t, *J* = 5,0 Hz, 2 H) 3,92 - 4,16 (m, 5 H) 4,51 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H) 4,74 (s, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,3, 4,2 Hz, 1 H) 6,39 (s, 1 H) 6,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 7,56 (s, 1 H) 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 86

(S)-3-CICLOPENTIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-(2-HIDROXY-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclopentil-propriônico (preparado como no Exemplo 1, 3,90 g, 18,80 mmol) dissolvida em acetonitrila (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado trietilamina (3,0 g, 29,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada para 25°C e tratada com trietilamina (3,0 g, 29,0 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida para 85 °C momento em que éster etílico de ácido (E)4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 36, 5,0 g, 15,7 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado lentamente. Depois de completada a adição a mistura da reação foi aquecida para 100°C e agitada de um dia para o outro. A mistura da reação foi resfriada para 25° C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seco sobre sulfato de sódio. O produto cru obtido foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 80 g; 10% a 60% acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,60 g, 11%) como um óleo amarelo: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

1,00 - 1,21 (m, 2 H), 1,35 - 1,98 (m, 9 H), 3,66 (s, 3 H), 4,29 (s, 2 H), 4,66 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,28 - 7,55 (m, 3 H).

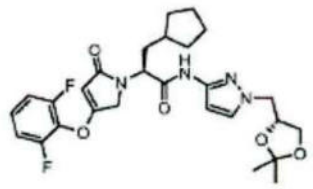
A uma mistura agitada de produzir éster metílico de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (600 mg, 1,64 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) foi adicionada 0,5N de solução de hidróxido de lítio (8,0 mL, 4,0 mmol). Depois de completada a adição a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura da reação foi derramada dentro de água e éter dietílico e as camadas foram separadas. A camada aquosa foi tornada acídica com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para produzir, ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (580 mg, 99%) como um sólido amarelo: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,20 (m, 2 H), 1,35 - 2,03 (m, 9 H), 4,27 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (dd, *J* = 10,9, 4.2 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,28 - 7,52 (m, 3 H), 12,91 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (109 mg, 0,31 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 62 mg, 0,40 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (354 mg, 0,8 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (103 mg, 0,8 mmol). A

mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 10% a 80% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (52 mg, 34%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 489,2308, observado 489,2308; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,09 - 1,98 (m, 11 H) 3,89 (s, 2 H) 4,30 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,68 (s, 1 H) 4,82 (dd, J = 10,1, 4,4 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,26 - 7,50 (m, 3 H) 7,54 (d, J = 2,1 Hz, I H) 10,82 (s, I H).

EXEMPLO 87

(S)-3-CICLOPENTIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA

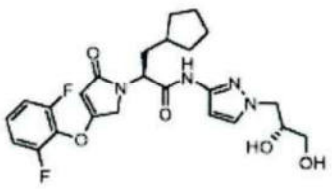


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (preparada como no Exemplo 86, 154 mg, 0,44 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL) foi tratada com 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada

como no Exemplo 49, 110 mg, 0,56 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (380 mg, 0,86 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (150 mg, 1,2 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 15% a 90% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (140 mg, 60%) como um sólido amarelo pálido: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{32}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,2414, observado 531,2414; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 2 H) 1,25 (s, 3 H) 1,30 (s, 3 H) 1,38 - 1,96 (m, 9 H) 3,73 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H) 3,94 - 4,20 (m, 3 H) 4,30 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 4,63 (d, J = 18,4 Hz, 1 H) 4,82 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,44 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,26 - 7,54 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 88

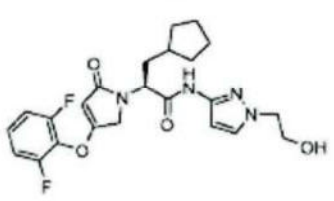
(S)-3-CICLOPENTIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no Exemplo 87, 120 mg, 0,22 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi tratada com 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°. A mistura da reação foi ajustada para neutra e diluída com acetato de etila, lavada com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada para produzir (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (70 mg, 63%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 491,2101, observado 491,2102; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 (br. s., 1 H) 1,28 (br. s., 1 H) 1,36 - 1,95 (m, 9 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,64 - 3,80 (m, 1 H) 3,80 - 3,91 (m, 1 H) 4,07 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H) 4,28 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,69 (t, J = 5,6 Hz, 1 H) 4,79 (dd, J = 10,3, 4,8 Hz, 1 H) 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H) 5,01 (s, 1 H) 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,22 - 7,48 (m, 3 H) 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 89

(S)-3-CICLOPENTIL-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-(2-DIHIDROXI-ETIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA

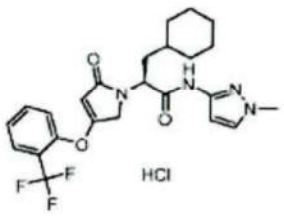


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (preparado como no Exemplo 86, 288 mg, 0,82 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)etil]-1H-pirazol-3-ilamina (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 67, 237 mg, 0,98 mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (884 mg, 2,0 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (260 mg, 2,0 mmol). A mistura da reação foi agitada de um dia para o outro a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 10% a 45% acetato de etila/hexanos) para produzir, ácido (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)etil]-1H-pirazol-3-il}-amida como um óleo amarelo (160 mg, 34%). Este material (160 mg, 0,28 mmol) foi dissolvido em etanol (20 mL) e tratado com ácido clorídrico concentrado (12 pastilhas). A mistura foi agitada por 2 h e evaporada. O resíduo foi diluído com acetato de etila, lavado com água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada para produzir (S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (90 mg, 70%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ 461,1995,

observado 461,1995; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,96 (m, 11 H) 3,69 (q, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,02 (t, J = 5,6 Hz, 2 H) 4,30 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,63 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,81 (dd, J = 10,3, 5,1 Hz, 1 H) 4,86 (t, J = 5,3 Hz, 1 H) 5,03 (s, 1 H) 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,28 - 7,52 (m, 3 H) 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 90

CLORIDRATO (S)-3-CICLOHEXIL-N-(1-METIL-LH-PIRAZOL-3-IL)-2-[2-OXO-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA

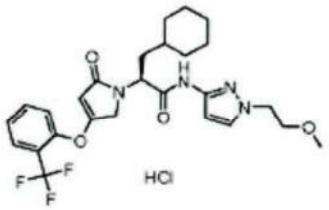


Uma solução de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (preparada como no Exemplo 32, 100 mg, 0,25 mmol), em diclorometano (4 mL) foi tratada com uma solução de cloreto oxalil em diclorometano(2M, 0,25 mL) e 1 pastilha de *N,N*-dimetilformamida. A mistura foi agitada por 45 min e os solventes foram evaporados. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (30 mg, 0,30 mmol), e trietilamina (50 mg, 0,5 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25°C, em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com solução de cloreto de amônia saturada, água, solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 30% a

100% acetato de etila/hexanos) para produzir (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida. Este material foi dissolvido em diclorometano (4mL) e tratado com 1M de cloreto de hidrogênio em éter dietílico (2 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir cloridrato (S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (20 mg, 16%) como um sólido caramelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_3$ $[M]^+$ 476, observado $[M+H]^+$ 477; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 1,32 (m, 6 H) 1,51 - 1,87 (m, 7 H) 3,73 (s, 3 H) 4,19 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,58 (d, J = 18,7 Hz, 1 H) 4,86 - 4,94 (m, 1 H) 4,96 (s, 1 H) 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,65 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,74 - 7,90 (m, 2 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 91

CLORIDRATO (S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-METOXI-ETIL)-LH-PIRAZOL-3-IL)-2-[2-OXO-4-(2-TRIFLUOROMETIL-FENOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA

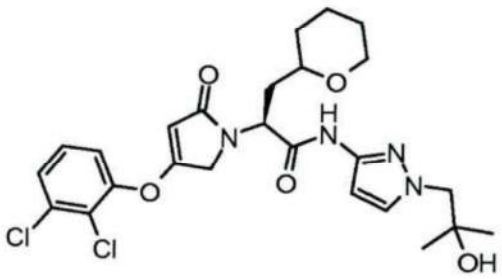


Uma solução de ácido (S)-3-ciclopentil-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (preparada como no Exemplo 32, 307 mg, 0,77 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi tratada com 1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 72 do Pedido Patente Norte Americano de No. US2008021032, 130 mg, 0,92

mmol), benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (663 mg, 1,5 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (193 mg, 1,5 mmol). A mistura da reação foi agitada por 4 h a 25° em nitrogênio. A mistura da reação foi diluída com acetato de etila, lavada com cloreto de amônia saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de sódio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto cru foi purificado através de cromatografia de flash ISCO (Coluna de Flash RediSep da Teledyne Isco 12 g; 20% a 70% acetato de etila/hexanos) para produzir, (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida. Este material foi dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com cloreto de hidrogênio em éter dietílico (1M, 2mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi triturado com éter dietílico. O sólido foi filtrado para produzir cloridrato (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (133 mg, 31%) como um sólido amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_4O_4$ $[M]^+$ 520, observado $[M+H]^+$ 521; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 - 1,40 (m, 6 H) 1,40 - 1,83 (m, 7 H) 3,19 (s, 3 H) 3,62 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H) 4,12 (t, *J* = 5,2 Hz, 2 H) 4,16 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,57 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H) 4,88 (dd, *J* = 10,6, 5,4 Hz, 1 H) 4,94 (s, 1 H) 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,51 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H) 7,55 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H) 7,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H) 7,73 - 7,90 (m, 2 H) 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 92

(S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-*N*-[L-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAHIDRO-PIRAN-2-IL)-PROPIONAMIDA



Éster *t*-butílico de ácido (S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico foi preparado de acordo com o procedimento da literatura (J. Org. Chem. 2001, 66, 206 a 215). Foram adicionadas gotas de uma solução de dimetilsulfóxido (3,5 mL) em diclorometano (15 mL) a uma solução resfriada (-78°C) de cloreto oxalil (2M em diclorometano, 13 mL) em diclorometano (40 mL). A solução foi agitada a -60°C por 15 min antes de adicionar lentamente éter *t*-butílico de ácido(S)-4-(2-hidroxi-etil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (4,5 mg, 18,37 mmol) em diclorometano (20 mL). A mistura foi agitada a -60°C por 30 min e foi adicionado trietilamina (13 mL). Depois de agitar por 30 min, o banho de arrefecimento foi removido e a mistura foi agitada por 1 h a temperatura ambiente. A mistura foi extraída com diclorometano e água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados para produzir éster t-butílico de ácido (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxílico (4,50 g, 100%) como um óleo sem cor: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,42 - 1,52 (m, 12 H), 1,51, 1,63 (2 x s, 3 H), 2,50 - 3,16 (m, 2 H), 3,73 (d, *J* =

9,1 Hz, 1 H), 3,99 - 4,16 (m, 1 H), 4,22 - 4,44 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H).

Éster t-butílico de ácido (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxílico foi dissolvido em tetrahidrofurano seco (25 mL). Em seguida a -78°C, foi adicionado alil magnésio bromida (1,0M em éter dietílico, 9,9 mL). A mistura foi aquecida para -15°C e agitada por 2 h. A mistura foi extraída com éter dietílico e solução aquosa de ácido cítrico a camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e os solventes foram evaporados para produzir éster t-butílico de ácido (S)-4-(2-hidroxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (2,54 g) como um óleo.

Éster t-butílico de ácido (S)-4-(2-hidroxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (2,54 g, 8,91 mmol) foi dissolvido em tetrahidrofurano seco (60 mL). Foi adicionado hidreto de sódio (óleo mineral em suspensão 60%, 360 mg). A mistura foi agitada a 0°C e por 5 min. Em seguida foi adicionado alilbromida (1,60 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 18 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com éter dietílico e solução de ácido cítrico. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e concentrada. O material cru foi purificado através de cromatografia de coluna de flash (sílica gel, 5 a 30% acetato de etila/hexanos) para produzir éster t-butílico de ácido (S)-4-(2-aliloxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,38 g, 48% produto de duas etapas) como um óleo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 12 H), 1,56,1,60 (2 x s, 3 H), 1,64 - 1,77 (m, 1 H), 1,80 - 2,07 (m, 1 H), 2,32 (br. s., 2 H), 3,48 (br. s., 1 H), 3,79

- 4,23 (m, 5 H), 4,98 - 5,19 (m, 3 H), 5,26 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 5,72 - 5,98 (m, 2 H).

A uma solução de éster t-butílico de ácido (S)-4-(2-aliloxi-pent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,38 g, 4,24 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado benzilidena[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno]dicloro-(triciclohexilfosfina)rutênio (144 mg, 4% equivalente). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 4 h. Os solventes foram evaporados a o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de flash (sílica gel, 0 a 20% acetato de etila/hexanos) para produzir éster t-butílico de ácido (S)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,16g, 92%) como um óleo marrom: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,48 (s, 12 H), 1,56, 16,0 (2 x s, 3 H), 1,69 (br. s., 1 H), 1,81 - 2,20 (m, 3 H), 3,55 (br. s., 1 H), 3,83 - 4,02 (m, 2 H), 4,00 - 4,28 (m, 3 H), 5,61 - 5,93 (m, 2 H).

À solução de éster t-butílico de ácido (S)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,15 g, 3,8 mmol) em tetrahidrofurano (2 mL) foi adicionado metanol (15 mL) e monohidrato de ácido sulfônico *p*-tolueno (4m mg). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. Depois da evaporação do solvente, foi obtido um óleo (1,03 g). Este óleo (1,0 g) foi dissolvido em etanol (25 mL) e foi adicionado paládio em carbono 5% (200 mg). A mistura foi hidrogenada a 344,7 kPa por 45 min. A mistura

resultante foi filtrada e os solventes foram evaporados para produzir éster t-butílico de ácido [(S)-2-hidroxi-1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-etil]-carbâmico (948 mg) como um óleo: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,45 (s, 9 H), 1,47 - 1,74 (m, 6 H), 1,74 - 1,94 (m, 2 H), 3,30 - 3,51 (m, 2 H), 3,62 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,85 (m, 2 H), 3,98 (d, *J* = 10,9 Hz, 1 H), 5,25 (br. s., 1 H).

Éster t-butílico de ácido [(S)-2-hidroxi-1-(tetrahidro-piran-2-ilmetil)-etil]-carbâmico (843 mg, 3,64 mmol) foi dissolvido em acetonitrila (18 mL) tampão de fosfato (pH=7, 14 mL). Em seguida foi adicionado 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiridina (40 mg). A mistura foi aquecida a 35°C. A esta solução limpa foi adicionada uma solução de cloreto de sódio (832 mg) em água (4 mL) e quantidade catalítica de alvejante (1mL de solução de hipoclorito de sódio 5,25% foi diluída com água até 20 mL, 1,80 mL da solução diluída foi usado). A mistura foi agitada a 35°C e por 1,5 h. Em seguida foi adicionado uma segunda porção de cloreto de sódio (832 mg) em água (4 mL) e uma quantidade catalítica de alvejante diluído foi adicionada durante 2h. A mistura foi agitada por 1 h e em seguida diluída com água (25 mL) e tratada com solução de sulfito de sódio. A mistura foi extraída com éter *t*-butílico metil. A camada aquosa foi acidificada com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com éter *t*-butílico metil. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e os solventes foram evaporados para produzir ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiônico (707 mg, 71%) como um óleo: $[\alpha]_D$=+23,8 (clorofórmio): LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 273, observado $[M+H]^+$ 274; ^{1}H NMR (300 MHz,

$CDCl_3$) δ ppm 1,30-1,70 (m, 5 H), 1,46 (s, 9 H), 1,76 - 2,13 (m, 3 H), 3,31 - 3,69 (m, 2 H), 3,99, 4,07 (2 x d, *J* = 11,2 Hz, 1 H), 4,35 (br. s., 1 H), 5,52, 5,88 (2 x br. s., 1 H).

A uma solução de ácido ((S)-2-*t*-butoxicarbonilamino-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propiônico (700 mg, 2,56 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (6 mL) foi adicionado 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente Norte Americano de No. US 2008021032 Exemplo 80, 398 mg, 2,57 mmol) e benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio hexafluorofosfato (1,36 g, 3,0 mmol). A mistura foi agitada a 0°C e foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (0,4 mL). A mistura foi agitada por a temperatura ambiente de um dia para o outro e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônia, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado através de cromatografia de coluna de flash (sílica gel, 5 a 100% acetato de etila/hexanos) para produzir éster *t*-butílico de ácido [(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-2-(tetrahidro-piran-2-il)-etil]-carbâmico (600 mg, 57%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 410, observado $M+H]^+$ 411.

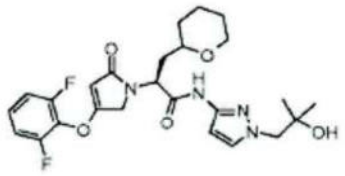
A uma solução de éster *t*-butílico de ácido [(S)-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-2-(tetrahidro-piran-2-il)-etil]-carbâmico) (570 mg) em diclorometano (3 mL) foi adicionado ácido trifluoroacético (3 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco em vácuo.

O sólido ceroso foi dissolvido em uma solução de cloreto de hidrogênio metanólico. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco em vácuo. O sólido branco foi triturado com éter dietílico e filtrado para produzir cloridrato de (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida (529 mg). LR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{26}N_4O_3$ 310 $[M]^+$, observado $M+H]^+$ 311.

Cloridrato de (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida (118 mg, 0,30 mmol) foi dissolvido em metanol (2 mL) e foi adicionado trietilamina (0,2 mL). A mistura foi evaporada até secar. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (5 mL). A esta solução foi adicionado éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 77, 109 mg, 0,30 mmol). A mistura foi refluída por 40 h. A mistura foi evaporada e a camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir um produto cru (180 mg). Uma parte do produto cru (30 mg) foi purificada através de preparativo de fase reversa HPLC (acetonitrila em água, 25% a 100% gradiente linear) para produzir (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2- hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida como um pó branco (6 mg): LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M]^+$ 536, observado $[M+H]^+$ 537; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6H), 1,25-1,73 (m, 5H), 1,73-2,00 (m, 2H), 2,17-2,34 (m, IH), 3,29-3,49 (m, 2H), 3,88-4,06 (m, 3H), 4,24 (d, J = 17,8 Hz, IH), 4,42 (d, J = 17,8 Hz, IH), 4,89 (s, IH), 5,02-5,16 (m, IH), 6,70 (br s, IH), 7,14-7,23 (m, IH), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, IH), 8,76 (br s, IH).

EXEMPLO 93

(S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-L-IL]-N-[L-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAHIDRO-PIRAN-2-IL)-PROPIONAMIDA

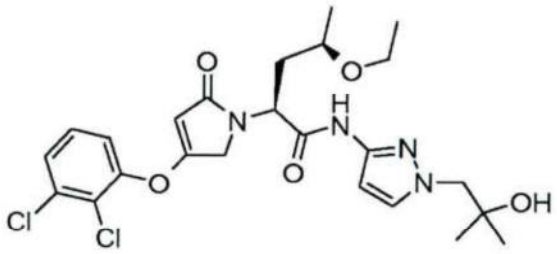


Cloridrato de (S)-2-amino-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidropiran-2-il)-propionamida (preparado como no exemplo 92, 300 mg, 0,78 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 mL). A mistura foi evaporada até secar. O resíduo foi dissolvido em acetonitrila (8 mL). A esta solução foi adicionado éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 36, 296 mg, 0,92 mmol). A mistura foi refluída por 40 h. A mistura foi evaporada e o resíduo foi tratado com acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca e concentrada. O material cru (foi purificado através de preparativo de fase reversa HPLC (acetonitrila em água, 25% a 100% gradiente linear) para produzir (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2- hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida (114 mg, 29%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257, observado 505,2260; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,24 - 1,70 (m, 5 H), 1,74 - 1,97 (m, 2 H), 2,17 - 2,30 (m, 1 H), 3,29 - 3,52 (m, 2 H), 3,92 - 4,05 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 4,25 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,43 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,95

(s, 1 H), 5,10 (dd, J = 8,6, 6,5 Hz, 1 H), 6,69 (s, 1 H), 6,97 - 7,10 (m, 2 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 8,77 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 94

[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2S,4R)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-ETÓXI-PENTANÓICO



A uma solução resfriada de éster t-butílico de ácido (S)-2,2-dimetil-4-(2-oxo-etil)-oxazolidina-3-carboxílico (2,05g, 8,43 mmol) em tetrahidrofurano seco (25 mL) adicionou-se 1,4M de brometo de metil magnésio em éter dietílico (6,02 mL) a -78°C. A mistura foi agitada a -78°C por 30 min. e, então, aquecida até -5°C. A mistura foi extraída com éter dietílico e solução de cloreto de amônio. A camada orgânica foi seca e concentrada. A mistura bruta foi purificada por meio de cromatografia flash ISCO (0 a 60% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar duas frações. A primeira fração produziu o éster t-butílico de ácido (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico como um óleo incolor (870 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,42-1,60 (m, 1 H), 1,50 (s, 12 H), 1,55 (s, 3 H), 1,68 - 1,88 (m, 1 H), 3,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,69 - 3,80 (m, 1 H), 3,94 - 4,08 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, 1 H), 4,62 (br. s., 1 H); A segunda fração produziu éster t-butílico de ácido (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-

oxazolidina-3-carboxílico como um sólido branco (740 mg): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,22 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,49 (s, 12 H), 1,58 (br. s., 3 H), 1,75 - 1,90 (m, 2 H), 2,56 (br. s., 1 H), 3,75 - 3,93 (m, 2 H), 3,95 - 4,05 (m, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 1 H).

A uma solução resfriada de éster t-butílico de ácido (S)-4-((R)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (730 mg, 2,81 mmol) em tetrahidrofurano seco (15 mL) adicionou-se hidreto de sódio a 0°C (60% em óleo mineral, 248 mg). A suspensão foi aquecida a temperatura ambiente e adicionou-se iodeto de etila (1,2 mL). A mistura foi agitada de um dia para o outro e extraída com éter dietílico e solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi lavada com a solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. Após a evaporação dos solventes, foi obtido um material oleoso (660 mg). Este material oleoso foi dissolvido em uma mistura de tetrahidrofurano (1 mL) e metanol (10 mL). A esta solução adicionou-se ácido p-tolueno sulfônico (22 mg). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e solução de bicarbonato de sódio. Após a evaporação dos solventes, o composto oleoso resultante (532 mg) foi dissolvido em uma mistura de acetonitrila (11 mL) e tampão de fosfato (8 mL, pH=7). Então, adicionou-se 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (24 mg) e clorito de sódio (495 mg) em água (2,5 mL). A solução foi aquecida até 35°C e a quantidade catalítica de alvejante diluído (1 mL de solução de hipoclorito de sódio a 5,25% diluída a 20 mL em água, 1 mL da solução diluída foi usada) foi adicionada em 5 porções. A

mistura foi agitada por 2 h. Então, adicionou-se a segunda porção de clorito de sódio (495 mg) em água (2,5 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até 0°C e ajustada ao pH=9 com solução de hidróxido de sódio diluído. Adicionou-se a solução sulfito de sódio (2,7 g) em água (30 mL) e a mistura foi agitada por 20 min. A solução resultante foi extraída com éter metil t-butílico. A camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi acidificada com 1N de ácido clorídrico aquoso ao valor de pH de cerca de 2,0. A mistura foi extraída com éter metil t-butílico três vezes e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados para produzir o ácido (2S,4R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etóxi-pentanóico (279 mg) como um óleo espesso: LR-ES-MS m/z calculado por $C_{12}H_{23}NO_5$ [M] 261, observado 260 [M-H]; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18 (t, 7,2 Hz, 3 H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 1,88 - 2,16 (m, 2 H), 3,26 - 3,43 (m, 1 H), 3,55 - 3,72 (m, 2 H), 4,27 - 4,39 (m, 1 H), 5,59 (br. s., 1 H), 10,51 (br. s., 1 H).

O ácido (2S,4R)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etóxi-pentanóico (273 mg, 1,04 mmol) foi misturado com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. sob o nº. US2008021032, 194,6 mg, 1,25 mmol) em -N,N-dimetilformamida (10 mL). Adicionou-se hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (695 mg, 1,57 mmol) e -N,N-diisopropiletilamina (0,4 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e solução saturada de cloreto de sódio. Os solventes

foram evaporados e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 10 a 80% de acetato de etila/hexanos) para produzir o éster t-butílico de ácido {(1S,3R)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-butil}-carbâmico (306 mg, 73%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado por $C_{19}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 398, observado $[M+H]^+$ 399; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, mais gotas de CD_3OD) δ ppm 1,08 - 1,15 (m, 12 H), 1,37 (s, 9 H), 1,72 - 1,94 (m, 2 H), 3,35 - 3,60 (m, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,20 (m, 1 H), 6,48 (br. s., 1 H).

A uma solução de éster t-butílico de ácido {(1S,3R)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3- ilcarbamoil] -butil} -carbâmico (306 mg) em diclorometano (3 mL) adicionou-se ácido trifluoro acético (2 mL). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco *in vacuo*. O material ceroso resultante foi dissolvido em solução metanólica de cloreto de hidrogênio (5 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco *in vacuo*. O sólido branco foi triturado com éter dietílico seco e filtrado para produzir o cloridrato de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-amino-4-etóxi-pentanóico (274 mg). Para a amina livre neutra, LR-ES-MS m/z calculado por $C_{14}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 298, observado $[M+H]^+$ 299.

O cloridrato de [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3- il]-amida do ácido (2S,4R)-2-amino-4-etóxi-pentanóico (125 mg, 0,33 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL). A solução foi evaporada e o resíduo foi seco. O material resultante foi dissolvido em acetonitrila (6 mL) contendo

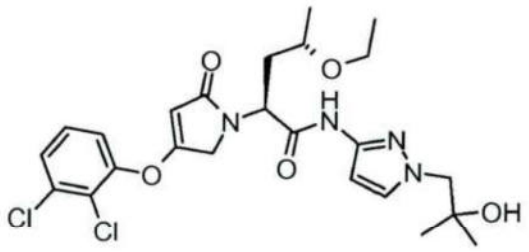
N,N-diisopropiletilamina (0,25 mL). A esta solução adicionou-se o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 77, 143 mg, 0,40 mmol). A mistura foi refluxada por 7 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e água. A camada orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 20 a 100% de acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-{(1S,3R)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-butilamino}-but-2-enóico (60 mg). LR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_6$ $[M]^+$ 570, observado $[M+H]^+$ 571.

O éster etílico de ácido 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-{(1S,3R)-3-etóxi-1-[1 -(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]-butilamino}-but-2-enóico (60 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano (2 mL). O tubo vedado foi aquecido em um microondas a 160°C por 4 h. A solução resultante foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna de fase reversa (acetonitrila in água 25% to 100%) para produzir [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-4-etóxi-pentanóico (18 mg, 32%): HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 525.1666, observado 525.1669; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,16 (s, 6 H), 1,17 - 1,27 (m, 6 H), 1,84 - 2,01 (m, 1 H), 2,20 - 2,33 (m, 1 H), 3,24 - 3,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,70 (m, 2 H), 3,80 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,27 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,41 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,05 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 1,9 Hz, 1 H),

7,19 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,23 - 7,27 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,42 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 8,91 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 95

[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2S,4S)-2-[4-(2,3-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-ETÓXI-PENTANÓICO



A uma solução resfriada de éster t-butílico de ácido (S)-4-((S)-2-hidroxi-propil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (preparado conforme o Exemplo 94, 860 mg, 3,32 mmol) em tetrahidrofurano seco (15 mL) adicionou-se hidreto de sódio a 0°C (60% em óleo mineral, 292 mg). A suspensão foi aquecida até a temperatura ambiente e adicionou-se iodeto de etila (1,2 mL). A mistura foi agitada a temperatura ambiente por 20 h e extraída com éter dietílico e solução saturada de cloreto de sódio. A camada orgânica foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio. Após a evaporação dos solventes, foi obtido um material oleoso (966 mg). Este material oleoso foi dissolvido em uma mistura de tetrahidrofurano (1 mL) e metanol (10 mL). A esta solução adicionou-se monohidrato de ácido p-tolueno sulfônico (32 mg). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e solução de bicarbonato de

sódio. Após a evaporação dos solventes, o composto oleoso resultante (800 mg) foi dissolvido em uma mistura de acetonitrila (17 mL) e tampão de fosfato (12 mL, pH=7). Então, adicionou-se 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (41 mg) e solução de clorito de sódio (731 mg em 4,0 mL de água). A solução foi aquecida até 35°C e a quantidade catalítica de alvejante diluído (1 mL de solução de hipoclorito de sódio a 5,25% diluída a 20 mL em água, 1,6 mL da solução diluída foi usada) foi adicionada em 5 porções. A mistura foi agitada por 2 h. Então, adicionou-se a segunda porção de clorito de sódio (750 mg em 4,0 mL de água). A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura foi resfriada até 0°C e ajustada ao pH=9 com solução de hidróxido de sódio diluído. Adicionou-se a solução de sulfito de sódio (2,7vg em 30 mL de água) e a mistura foi agitada por 20 min. A solução resultante foi extraída com éter metil t-butílico. A camada orgânica foi descartada e a camada aquosa foi acidificada com 1N de ácido clorídrico aquoso a um valor de pH de cerca de 2,0. A mistura foi extraída com éter metil t-butílico três vezes e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados para produzir o ácido (2S,4S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etóxi-pentanóico (401 mg) como um óleo espesso: LR-ES-MS m/z calculado por $C_{12}H_{23}NO_5$ [M] 261, observado 260 [M-H]; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,18-1,29 (m, 6H), 1,446 (s, 9 H), 1,88 - 2,00 (m, 2 H), 3,36 - 3,51 (m, 1 H), 3,66 - 3,89 (m, 2 H), 4,24 - 4,37 (m, 1 H), 5,89 (d, J=4,5 Hz, IH), 10,23 (br. s., 1 H).

O ácido (2S,4S)-2-t-butoxicarbonilamino-4-etóxi-pentanóico (401 mg, 1,536 mmol) foi misturado com 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do

pedido de patente U.S. sob o nº. US2008021032, 334 mg, 2,16 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL). Adicionou-se hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (1,23 g, 2,77 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,7 mL) a 0°C. A mistura foi agitada a temperatura ambiente de um dia para o outro. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi extraído com acetato de etila e solução saturada de cloreto de sódio. Os solventes foram evaporados e o material bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 10 a 80% de acetato de etila/hexanos) para produzir o éster t-butílico de ácido {(1S,3S)-3-etóxi- 1 -[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil]- butil} -carbâmico (486 mg, 80%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado por $C_{19}H_{34}N_4O_5$ $[M]^+$ 398, observado $[M+H]^+$ 399.

A uma solução de éster t-butílico de ácido {(1S,3S)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3- ilcarbamo il] -butil} -carbâmico (486 mg) em diclorometano (3 mL) adicionou-se ácido trifluoro acético (2 mL). A solução foi agitada a temperatura ambiente por 30 min. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco *in vacuo*. O material ceroso resultante foi dissolvido em uma solução metanólica de cloreto de hidrogênio (5 mL). Os solventes foram evaporados e o resíduo foi seco *in vacuo*. O sólido branco foi triturado com éter dietílico seco e filtrado para produzir o cloridrato [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]- amida do ácido (2S,4S)-2-amino-4-etóxi-pentanóico (477 mg). Para a amina livre neutra, LR-ES-MS m/z calculado por $C_{14}H_{26}N_4O_3$ $[M]^+$ 298, observado $[M+H]^+$ 299.

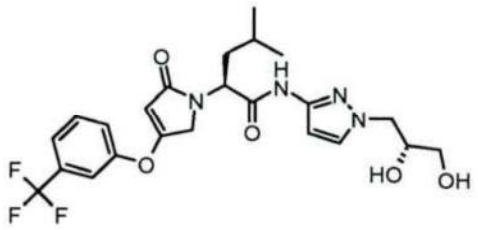
O cloridrato [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3- il]-amida do ácido (2S,4S)-2-amino-4-etóxi-pentanóico (150 mg, 0,40 mmol) foi dissolvido em metanol (5 mL) e adicionou-se N,N- diisopropiletilamina (0,3 mL). A solução foi evaporada e o resíduo foi seco. O material resultante foi dissolvido em acetonitrila (6 mL) contendo N,N-diisopropiletilamina (0,3 mL). A esta solução adicionou-se o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 77, 286 mg, 0,80 mmol). A mistura foi refluxada por 7 h. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi tratado com acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi seca e concentrada. O produto bruto foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 20 a 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico de ácido 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-{(1S,3S)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil] -butilamino}-but-2-enóico (120 mg): LR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{36}Cl_2N_4O_6$ $[M]^+$ 570, observado $[M+H]^+$ 571. 1

O éster etílico de ácido 3-(2,3-dicloro-fenoxi)-4-{(1S,3S)-3-etóxi-1-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilcarbamoil] -butilamino} -but-2-enóico (120 mg) foi dissolvido em tetrahidrofurano (2 mL). O tubo vedado foi aquecido em um microondas a 160°C por 4 h. A solução resultante foi concentrada e o resíduo foi purificado por meio de cromatografia de coluna de fase reversa (acetonitrila em água 25% a 100%) para proporcionar [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etóxi-pentanóico (40 mg) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado

por $C_{24}H_{30}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 525.1666, observado 525.1669; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,14 (br. s., 6 H), 1,19 - 1,30 (m, 6 H), 1,88 - 2,09 (m, 1 H), 2,18 (ddd, J = 14,7, 9,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,30 - 3,46 (m, 1 H), 3,54 (br. s., 1 H), 3,61 - 3,77 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,14 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,01 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 4 H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 9,35 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 96

[1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-[2-OXO-4-(3-TRIFLUOROMETIL-FENOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PENTANÓICO



Uma mistura de 3-trifluorometil-fenol (1,09 mL, 8,96 mmol) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,83 mmol) em tetrahidrofurano (14 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 mL, 9,37 mmol). A reação foi, então, aquecida a 130°C por 2 h. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo dissolvido em diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução 1N de hidróxido de sódio aquoso (1 x 100 mL) e uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os materiais orgânicos foram então, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, enxaguados com diclorometano e concentrados *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix

(40 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (1,31 g, 53%) como um óleo incolor transparente: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{13}H_{13}O_3F_3$ $[M+H]^+$ 275.0890, observado 275.0889; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,01 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,68 (s, 1 H), 7,49 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,66 - 7,75 (m, 2 H).

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (1.31 g, 4.77 mmol) em tetracloreto de carbono (25 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,94 g, 5,28 mmol) e peróxido de benzoíla (0,12 g). A reação foi, então, aquecida ao refluxo por 5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e, então, colocada no congelador durante o fim de semana. Neste período, a reação foi removida do congelador e deixada derreter. O precipitado resultante foi removido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de Analogix cromatografia flash (40 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu éster etílico de ácido 4-bromo-3-(3- trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico impuro (1,40 g, 83%) como um óleo amarelo pálido. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,79 g, 4,34 mmol) em acetonitrila (9,5 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,26 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C, tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,26 mmol) e acetonitrila (9,5 mL) e, então, aquecida até 80°C. Ao atingir 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster

etílico de ácido 4-bromo-3-(3- trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (1,40 g, 3,96 mmol) em acetonitrila (9,5 mL). Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada de um dia para o outro. Neste período, a mistura de reação foi resfriada até 25°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de Analogix cromatografia flash (40 g, 15 a 50% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-4-metil-2- [2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,86 g, 59%) como um sólido marrom claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{18}H_{20}NO_4F_3$ $[M+H]^+$ 372.1417, observado 372.1418; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,29 - 1,55 (m, 1 H), 1,56 - 1,68 (m, 1 H), 1,73 - 1,90 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,19 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,26 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,75 (dd, J=I 1,4, 4,6 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 7,64 - 7,78 (m, 4 H).

Uma mistura de éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol- 1-il]-pentanóico (0,86 g, 2,32 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL) e água (5 mL) foi tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (0,12 g, 2,85 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 3 h. Neste período, a reação foi diluída com água (75 mL) e extraída com éter dietílico (1 x 75 mL). A camada aquosa foi acidificada com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso e,

então, extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, enxaguados com acetato de etila e concentrados *in vacuo* para produzir o ácido (S)-4- metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,71 g, 86%) como um sólido alaranjado claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{17}H_{18}NO_4F_3$ $[M+H]^+$ 358.1261, observado 358.1262. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,50 (m, 1 H), 1,57 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,86 (m, 1 H), 4,16 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J=11,6, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,65 - 7,77 (m, 4 H), 12,88 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,71 g, 1,99 mmol) em diclorometano (35 mL) foi tratada com 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,38 mL, 2,17 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,28 g, 2,07 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 20 min. Neste período, a reação foi tratada com 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado conforme o Exemplo 49, 0,49 g, 2,48 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1.5 d. Neste período, a reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (2 x 50 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), água (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, enxaguada com diclorometano e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 50 a 100% de acetato de etila/hexanos) produziu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-

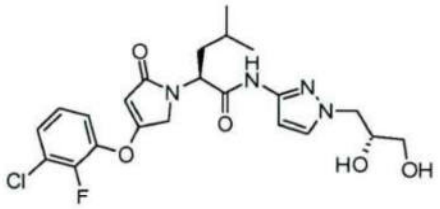
4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-pentanóico (0,54 g, 51%) como um sólido alaranjado claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{31}N_4O_5F_3$ $[M+H]^+$ 537.2320, observado 537.2319; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 4,05 - 4,17 (m, 2 H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J=5.8 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,44 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,60 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,78 (m, 4 H), 10,79 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,54 g, 1,00 mmol) em diclorometano (10 mL) e metanol (10 mL) a 25°C foi tratada com monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,04 g, 0,21 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 mL) e foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 50 mL), água (1 x 50 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de gradiente de diclorometano/metanol) produziu [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-pentanóico (0,38 g, 78%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-

MS m/z calculado por $C_{23}H_{27}N_4O_5F_3$ $[M+H]^+$ 497.2007, observado 497.2007; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 1 H), 1,54 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,84 (m, 1 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J=18,3 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=18,3 Hz, 1 H), 4,70 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 4,86 - 4,96 (m, 3 H), 6,42 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 3 H), 7,75 (s, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 97

[1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-CLORO-2-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma mistura de 3-cloro-2-fluoro-fenol (1,31 g, 8,93 mmol) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,83 mmol) em tetrahidrofurano (14 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,4 mL, 9,37 mmol). A reação foi, então, aquecida a 130°C por 2 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução 1N de hidróxido de sódio aquosa (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os materiais orgânicos foram então, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, enxaguados com diclorometano, e

concentrados *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (1,41 g, 61%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{12}H_{12}O_3FCl$ $[M+H]^+$ 259.0532, observado 259.0531; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 4,03 (q, J=IA Hz, 2 H), 4,76 (s, 1 H), 7,27 - 7,39 (m, 2 H), 7,50 - 7,61 (m, 1 H).

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (1,41 g, 5,45 mmol) em tetracloreto de carbono (30 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (1,07 g, 6,01 mmol) e peróxido de benzoíla (0,15 g). A reação foi, então, aquecida ao refluxo por 5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e, então, colocada no congelador durante o fim de semana. Neste período, a reação foi removida do congelador e deixada derreter. O precipitado resultante foi removido por meio de filtração. O filtrado foi concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 4-bromo-3-(3-cloro-2- fluoro-fenoxi)-but-2-enóico impuro (1,59 g, 86%) como um sólido branco. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,94 g, 5,17 mmol) em acetonitrila (11 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,84 mL, 5,08 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C, tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,84 mL, 5,08 mmol) e acetonitrila (11 mL) e, então, aquecida até 80°C. Ao atingir

80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-3-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (1,59 g, 4,71 mmol) em acetonitrila (11 mL). Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada de um dia para o outro. Neste período, a mistura de reação foi resfriada até 25°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 15 a 50% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,87 g, 52%) como um óleo vermelho/alaranjado: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{17}H_{19}NO_4FCl$ $[M+H]^+$ 356.1060, observado 356.1060; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,36 - 1,54 (m, 1 H), 1,62 (ddd, J=14,0, 9,6, 4,6 Hz, 1 H), 1,81 (ddd, J=14,0, 11,4, 4,6 Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,22 (d, J=I 8,3 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=I 8,3 Hz, 1 H), 4,74 (dd, J=I 1,4, 4,6 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,33 (td, J=8,1, 1,4 Hz, 1 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,58 (ddd, J=8,1, 6,7, 1,4 Hz, 1 H).

Uma mistura de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,87 g, 2,46 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL) e água (5 mL) foi tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (0,12 g, 2,85 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 2,5 h. Neste período, a reação foi diluída com água (75 mL) e

extraída com éter dietílico (1 x 75 mL). A camada aquosa foi acidificada com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso e, então, extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, enxaguados com acetato de etila e concentrados *in vacuo* para produzir o ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanóico (0,75 g, 90%) como um sólido alaranjado claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{16}H_{17}NO_4FCl$ $[M+H]^+$ 342.0903, observado 342.0904; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,35 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,70 (m, 1 H), 1,72 - 1,86 (m, 1 H), 4,19 (d, J=18,2 Hz, 1 H), 4,29 (d, J=18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, J=11,5, 4,3 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,33 (td, J=8,3, 1,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,55 (m, 1 H), 7,57 (ddd, J=8,3, 6,8, 1,4 Hz, 1 H), 12,92 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanóico (0,75 g, 2,20 mmol) em diclorometano (39 mL) foi tratada com 1-(3- dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,42 mL, 2,40 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,31 g, 2,29 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 20 min. Neste período, a reação foi tratada com 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado conforme o Exemplo 49, 0,53 g, 2,68 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 18 h. Neste período, a reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio(2 x 50 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), água (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seca sobre sulfato

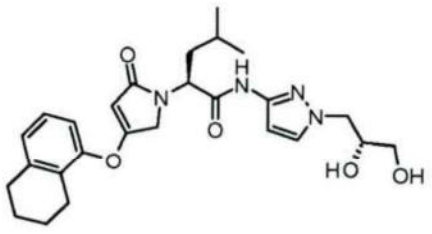
de magnésio, filtrada, enxaguada com diclorometano e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 50 a 100% de acetato de etila/hexanos) produziu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanóico (0,56 g, 49%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{25}H_{30}N_4O_5FCl$ $[M+H]^+$ 521.1962, observado 521.1963; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,71 - 1,82 (m, 1 H), 3,74 (dd, J=8,5, 5,8 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J=8,2, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 4,25 (d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,35 (dq, J=6,0, 5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=10,9, 4,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, J=8,3, 1,3 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,60 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il] -amida do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanóico (0,56 g, 1,08 mmol) em diclorometano (10 mL) e metanol (10 mL) a 25°C foi tratada com monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (0,04 g, 0,21 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (50 mL) e foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 50 mL), água (1 x 50 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio

de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de gradiente de diclorometano/metanol) produziu [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanóico (0,41 g, 79%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{22}H_{27}N_4O_5FCl$ $[M+H]^+$ 481.1649, observado 481.1650; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,39 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,70 - 1,81 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,25 (d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J=10,8, 5,0 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,33 (td, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,49 - 7,61 (m, 3 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 98

[1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-[2-OXO-4-(5,6,7,8-TETRAHIDRO-NAFTALEN-1-ILOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PENTANÓICO



Uma mistura de 5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ol (3,00 g, 20,24 mmol) e etil-2- butinoato (13,62 g, 121,46 mmol) em tetrahidrofurano (100 mL) foi tratada com carbonato de potássio (3,10 g, 22,43 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (0,26 g, 2,12 mmol). A reação foi, então, aquecida a 85°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi resfriada

até 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (200 mL) e foi lavado com água (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os materiais orgânicos foram, então, secos sobre sulfato de magnésio, filtrados, enxaguados com acetato de etila e concentrados *in vacuo*. O material foi recolhido em acetato de etila e absorvido sobre gel de sílica. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (115 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu éster etílico de ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2- enóico (3,82 g, 72%) como em óleo amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 483.2602, observado 483.2603; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 1,61 - 1,77 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H), 2,46 (br. s., 2 H), 2,76 (br. s., 2 H), 3,98 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,57 (s, 1 H), 6,84 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,03 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1H).

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico (0,69 g, 2,65 mmol) em diclorometano (14 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,50 g, 2,80 mmol) e 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrila) (31,6 mg, 0,12 mmol). A reação foi, então, aquecida até 45°C, onde foi agitada de um dia para o outro. Neste período, a reação foi diluída com diclorometano (50 mL) e foi lavada com água (1 x 50 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 50 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, enxaguada com diclorometano, e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico

de ácido 4-bromo-3-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico impuro (638,8 mg, 71%) como um óleo amarelo. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,38 g, 2,09 mmol) em acetonitrila (4,4 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,33 mL, 2,02 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi agitada a 60°C por 1.3 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C, tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,33 mL, 2,02 mmol) e acetonitrila (4,4 mL) e, então, aquecida até 80°C. Ao atingir 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-3- (5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico (639 mg, 1,88 mmol) em acetonitrila (4,4 mL). Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi aquecida até 100°C, onde foi agitada de um dia para o outro. Neste período, a mistura de reação foi resfriada até 25°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 15 a 50% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen- 1 -iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico impuro (102 mg, 15%) como um óleo alaranjado/vermelho. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (94 mg, 0,26 mmol) em tetrahidrofurano (1,5 mL) e água (0.5 mL) foi tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (14 mg, 0,33 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 3 h. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com água (25 mL) e foi extraído com éter dietílico (1 x 25 mL). A camada aquosa foi, então, acidificada com uma solução 1N de ácido clorídrico aquosa e, então, extraída com metanol/dicloro metano a 10% (2 x 25 mL). Os materiais orgânicos foram, então, secos sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguados com diclorometano e concentrados *in vacuo* para produzir o ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen- 1 -iloxi)-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]- pentanóico (61 mg, 67%) como um sólido alaranjado: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,84 (m, 7 H), 2,53 - 2,61 (m, 2 H), 2,68 - 2,83 (m, 2 H), 4,12 (d, J=17,8 Hz, 1 H), 4,24 (d, J=17,8 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J=11,2, 4,2 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 12,84 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (59 mg, 0,17 mmol) em N,N-dimetilformamida (1 mL) a 25°C foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,08 mL, 0,51 mmol), uma solução de 1-((R)- 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado conforme o Exemplo 49, 41 mg, 0,20 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,9 mL) e hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (115 mg, 0,26 mmol). A

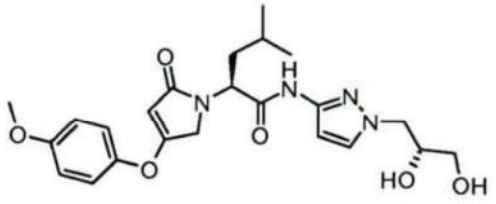
reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (1 x 25 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 25 mL), seca sobre sulfato de magnésio, filtrada, enxaguada com acetato de etila e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (24 g, 50 a 100% de acetato de etila/hexanos) produziu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5- dihidro -pirrol-1-il]-pentanóico (43 mg, 47%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,33 - 1,66 (m, 2 H), 1,64 - 1,83 (m, 5 H), 2,57 (br. s., 2 H), 2,67 - 2,80 (m, 2 H), 3,73 (dd, J=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J=8,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,07 - 4,14 (m, 1 H), 4,18 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,26 - 4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,88 (dd, J=10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,97 - 7,07 (m, 2 H), 7,18 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-iloxi)-2,5- dihidro -pirrol-1-il]-pentanóico (43 mg, 0,08 mmol) em metanol (1 mL) a 25°C foi tratada com monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (4 mg, 0,02 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano

(25 mL) e foi lavado com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 25 mL), água (1 x 25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 25 mL), seco sobre sulfato de magnésio, filtrado, enxaguado com diclorometano e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (8 g, 1 a 10% de metanol/diclorometano) produziu [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen- 1 -iloxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (28 mg, 71%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 483.2602, observado 483.2603; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,46 (br. s., 1 H), 1,53 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,85 (m, 5 H), 2,57 (br. s., 2 H), 2,76 (br. s., 2 H), 3,21 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,18 (d, J=18,3 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=18,3 Hz, 1 H), 4,65 (s, 1 H), 4,71 (t, J=5,4 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J=10,7, 4,9 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,04 (d, J=7,7 Hz, 2 H), 7,18 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 99

[1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(4-METÓXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma mistura de 4-metóxi-fenol (1,10 g, 8,91 mmol) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,8 mmol) em tetrahidrofurano (13,7 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 mL, 8,91 mmol). A reação foi, então, aquecida a 130°C por 1,5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução 1N de hidróxido de sódio aquosa (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os materiais orgânicos foram, então, secos sobre sulfato de sódio, filtrados, enxaguados com diclorometano e concentrados *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 10 a 20% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 3-(4-metóxi-fenoxi)-but-2-enóico (0,99 g, 47%) como um óleo transparente: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{13}H_{16}O_4$ $[M+H]^+$ 237.1122, observado 237.1121; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (t, J=7,0 Hz, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,98 (q, J=7,0 Hz, 2 H), 4,63 (s, 1 H), 6,99 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 7,05 (d, J=9,1 Hz, 2 H).

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(4-metóxi-fenoxi)-but-2-enóico (0,98 g, 4,17 mmol) em tetracloreto de carbono (23,2 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,81 g, 4,59 mmol) e peróxido de benzoíla (81 mg, 0,33 mmol). A reação foi, então, aquecida ao refluxo por 5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e, então, foi colocada no congelador durante o fim de semana. Neste período, a reação foi removida do congelador e deixada derreter. O precipitado resultante foi removido por meio de

filtração e foi enxaguado com tetracloreto de carbono (5 mL). O filtrado foi concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 4% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 4-bromo-3-(4-metóxi-fenoxi)-but-2-enóico impuro (1,03 g, 78%) como um óleo amarelo pálido. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,64 g, 3,56 mmol) em acetonitrila (8,9 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,57 mL, 3,49 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C, tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,57 mL, 3,49 mmol) e acetonitrila (8,9 mL) e, então, aquecida até 80°C. Ao atingir 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-3-(4-metóxi-fenoxi)-but-2-enóico (1,02 g, 3,23 mmol) em acetonitrila (8,09 mL). Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi aquecida até 100°C, onde foi agitada de um dia para o outro. Neste período, a mistura de reação foi resfriada até 25°C e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (75 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 20 a 30% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[3-etóxicarbonil-2-(4-metóxi-fenoxi)-alilamino]-4-metil-pentanóico (0,84 g, 68%) como um óleo amarelo: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (d, J=6,3 Hz, 3

H), 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,30 - 1,50 (m, 2 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 3,60 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,88 (dd, J=6,5, 3,2 Hz, 1 H), 3,96 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 4,01 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 7,02 (s, 4 H).

Uma solução de éster metílico de ácido (S)-2-[3-etóxicarbonil-2-(4-metóxi-fenoxi)-alilamino]-4-metil-pentanóico (0,83 g, 2,51 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) foi aquecida até 160°C em um recipiente de reação de alta pressão por 24 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e foi concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 20 a 30% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanóico (0,39 g, 46%) como um óleo amarelo: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M+H]^+$ 334.1649, observado 334.1649; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=6,6 Hz, 3 H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 1H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 4,13 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,20 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,72 (dd, J=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=9,1 Hz, 2 H).

Uma mistura de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,38 g, 1,16 mmol) em tetrahidrofurano (8,75 mL) e água (2,9 mL) foi tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (59 mg, 1,40 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 2,5 h. Neste período, a reação foi diluída com água (50 mL), acidificada com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso e, então, foi extraída com metanol/diclorometano a 10% (3 x 75 mL). Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre

sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo* para produzir o ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanóico (0,36 g, 99%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{17}H_{21}NO_5$ $[M+H]^+$ 320.1493, observado 320.1493. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,92 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,34 - 1,54 (m, 1 H), 1,54 - 1,68 (m, 1 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,10 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,22 (d, J= 18,1 Hz, 1 H), 4,62 (dd, J=11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 12,89 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-4-metil- pentanóico (0,36 g, 1,14 mmol) em N,N-dimetilformamida (4,41 mL) a 25°C foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,57 mL, 3,44 mmol), hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (0,76 g, 1,72 mmol) e uma solução de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado conforme o Exemplo 49, 0,24 g, 1,26 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio(1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 50 a 100% de acetato de etila/hexanos) produziu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(4-metóxi- fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,38 g, 68%)

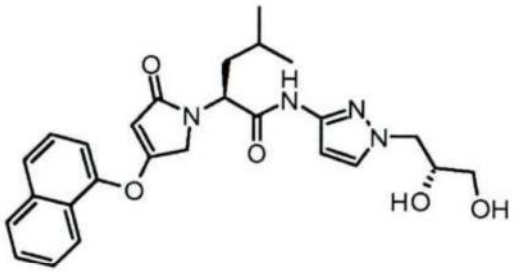
como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 499.2551, observado 499.2551; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,82 (m, 1 H), 3,67 - 3,76 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 4,00 (dd, J=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,05 - 4,22 (m, 3 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 4,53 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,88 (dd, J=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=8,9 Hz, 2 H), 7,60 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanóico (0,38 g, 0,76 mmol) em metanol (7,66 mL) a 25°C foi tratada com monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (22 mg, 0,11 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação diluída com acetato de etila (75 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 1 a 10% de gradiente de diclorometano/metanol) produziu [1-((R)-2,3- dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3 -il] -amida do ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il] -4-metil-pentanóico (0,30 g, 86%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{23}H_{30}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 459.2238, observado 459.2237. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,86 (dd, J=13,3,

7,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 4,14 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,53 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, J=5,6 Hz, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,87 (dd, J=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 7,23 (d, J=9,1 Hz, 2 H), 7,53 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 100

[1-((R)-2,3-DIHIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-[4-(NAFTALEN-1-ILOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PENTANÓICO



Uma mistura de naftalen-1-ol (1,28 g, 8,91 mmol) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,8 mmol) em tetrahidrofurano (13,7 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 mL, 8,91 mmol). A reação foi, então, aquecida a 130°C por 1,5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (40 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução 0,5N de hidróxido de sódio aquoso (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os materiais orgânicos foram, então, secos sobre sulfato de sódio, filtrados, enxaguados com diclorometano e concentrados *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 5 a 10% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster

etílico de ácido 3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico (1,16 g, 50%) como um óleo transparente: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{16}H_{16}O_3$ $[M+H]^+$ 257.1172, observado 257.1172; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (t, J=7,1 Hz, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 3,93 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 4,52 (s, 1 H), 7,31 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,65 (m, 3 H), 7,78 - 7,84 (m, 1 H), 7,90 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,07 (m, 1 H).

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico (1,15 g, 4,48 mmol) em tetracloreto de carbono (24,9 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,87 g, 4,93 mmol) e peróxido de benzoíla (87 mg, 0,35 mmol). A reação foi, então, aquecida ao refluxo por 5 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C e, então, foi colocada no congelador durante o fim de semana. Neste período, a reação foi removida do congelador e deixada derreter. O precipitado resultante foi removido por meio de filtração e foi enxaguado com tetracloreto de carbono (5 mL). O filtrado foi concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 2% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster etílico de ácido 4-bromo-3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico impuro (1,28 g, 85%) como um óleo purpúreo claro. O material foi usado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,68 g, 3,74 mmol) em acetonitrila (9,35 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,60 mL, 3,67 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. Neste período, a reação foi resfriada até 25°C, tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,60 mL, 3,67 mmol) e acetonitrila (9,35 mL) e, então, aquecida até 80°C. Ao

atingir 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico de ácido 4- bromo-3-(naftalen-1-iloxi)-but-2-enóico (1,14 g, 3,4 mmol) em acetonitrila (8,5 mL). Depois que a adição foi completa, a mistura de reação foi aquecida até 100°C, onde foi agitada de um dia para o outro. Neste período, a mistura de reação foi resfriada até 25°C e foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi diluído com diclorometano (75 mL) e foi lavado com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 30% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il]-pentanóico (0,38 g, 32%) como um óleo alaranjado claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{21}H_{23}NO_4$ $[M+H]^+$ 354.1700, observado 354.1700; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,42 - 1,72 (m, 2 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,38 (s, 2 H), 4,69 - 4,77 (m, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 7,51 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 3 H), 7,91 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,98 - 8,08 (m, 2 H).

Uma mistura de éster metílico de ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen- 1 -iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-pentanóico (0,38 g, 1,08 mmol) em tetrahidrofurano (8,1 mL) e água (2,7 mL) foi tratada com monohidrato de hidróxido de lítio (54 mg, 1,3 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 2 h. Neste período, a reação foi diluída com água (50 mL), acidificada com uma solução 2N de ácido clorídrico aquoso e, então, extraída com metanol/diclorometano a 10% (3 x 50 mL).

Os materiais orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo* para produzir o ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- pentanóico (0,37 g, 99%) como um sólido amarelo pálido: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{20}H_{21}NO_4$ $[M+H]^+$ 340.1544, observado 340.1545; O material foi usado sem purificação adicional. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,95 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,88 (m, 3 H), 4,33 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,42 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,64 (dd, J=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,74 (s, 1 H), 7,51 (d, J=7,5 Hz, 1 H), 7,54 - 7,68 (m, 3 H), 7,91 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,96 - 8,09 (m, 2 H), 12,89 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen- 1 -iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]- pentanóico (0,37 g, 1,11 mmol) em N,N-dimetilformamida (4,27 mL) a 25°C foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,33 mmol), hexafluorofosfato (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfônio (0,73 g, 1,66 mmol) e uma solução de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado conforme o Exemplo 49, 0,24 g, 1,22 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi diluída com acetato de etila (75 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio(1 x 150 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (I x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 10 a 30% de acetato de etila/hexanos) produziu [1-((R)-2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-

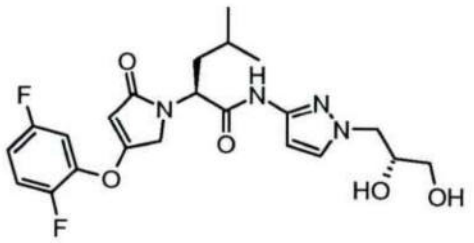
pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4- (naftalen- 1 - iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,43 g, 76%) como um sólido alaranjado claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{29}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 519.2602, observado 519.2604; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,96 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,41 - 1,69 (m, 2 H), 1,70 - 1,85 (m, 1 H), 3,74 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, J=5,6 Hz, 2 H), 4,28 - 4,44 (m, 2 H), 4,65 - 4,77 (m, 2 H), 4,90 (dd, J=10,4, 4,7 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,51 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 7,54 - 7,67 (m, 4 H), 7,91 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H), 10,80 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- pentanóico (0,43 g, 0,83 mmol) em metanol (8,38 mL) a 25°C foi tratada com monohidrato de ácido p-toluenossulfônico (24 mg, 0,12 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste período, a reação foi diluída com acetato de etila (50 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia flash Analogix (40 g, 2,5 a 4% de metanol/diclorometano) produziu [1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,32 g, 80%) como um sólido quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{30}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 479.2289, observado 479.2287; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,96

(d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,43 - 1,67 (m, 2 H), 1,71 - 1,84 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,39 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,66 - 4,77 (m, 3 H), 4,89 (dd, J=10,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,95 (d, J=5,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,48 - 7,66 (m, 5 H), 7,91 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,99 - 8,09 (m, 2 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 101

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,5-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma mistura de 2,5-diflúor-fenol (1,15 g, 8,91 mmols) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,8 mmols) em tetraidrofurano (13,7 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 mL, 8,91 mmols). A reação foi em seguida aquecida a 130°C por 2 horas. Nesse momento, a reação foi resfriada para 25°C e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N (1 x 100 mL), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5N (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os produtos orgânicos foram em seguida secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. A

purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 5% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido 3-(2,5-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,35 g, 63%) como um óleo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{12}O_3F_2$ $[M+H]^+$ 243,0828, observou 243,0827; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,02 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 7,16 - 7,30 (m, 1 H), 7,37 (ddd, *J*=8,9, 6,2, 3,0 Hz, 1 H), 7,51 (td, *J*=9,7, 5,1 Hz, 1 H).

Uma solução de éster etílico do ácido 3-(2,5-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,35 g, 5,57 mmols) em tetracloreto de carbono (30,9 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (1,09 g, 6,13 mmols) e peróxido de benzoíla (108 mg, 0,44 mmol). A reação foi em seguida aquecida para refluxo (105°C) por 5 horas. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C e em seguida foi colocada no refrigerador de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi removida do refrigerador. O precipitado resultante foi removido por filtração e foi enxaguado com tetracloreto de carbono (25 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,5-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico impuro (1,56 g, 87%) como um óleo claro. O material foi utilizado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (1,28 g, 7,08 mmols) em acetonitrila (17,7 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (1,15 mL, 6,95 mmols). Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a 60°C por 1 hora. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C, tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (1,15 mL, 6,95 mmols) e

acetonitrila (17,7 mL) e em seguida aquecida para 80°C. Ao alcançar 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,5-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,56 g, 6,44 mmols) em acetonitrila (16,1 mL). Após a finalização da adição, a mistura de reação foi aquecida para 100°C onde foi agitada de um dia para o outro. Neste momento, a mistura de reação foi resfriada para 25°C e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com diclorometano (75 mL) e foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 15 a 50% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,38 g, 17%) como um óleo amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+H]^+$ 340,1355, observou 340,1355; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,35 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 4,13 - 4,33 (m, 2 H), 4,73 (dd, *J*=11,5, 4,5 Hz, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 7,13 - 7,35 (m, 1 H), 7,42 - 7,64 (m, 2 H).

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,38 g, 1,11 mmol) em tetraidrofurano (8,4 mL) e água (2,8 mL) foi tratada com monoidrato de hidróxido de lítio (56 mg, 1,34 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com água (100 mL), acidificada com uma solução aquosa de ácido

clorídrico a 2N e em seguida extraída com 10% de metanol/diclorometano (3 x 75 mL). Os produtos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer o ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,36 g, 99%) como uma espuma amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{17}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 348,1018, observou 348,1018; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,52 (m, 1 H), 1,62 (ddd, *J*=14,0, 9,7, 4,4 Hz, 1 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 4,17 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,28 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,63 (dd, *J*=11,6, 4,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21 - 733 (m, 1 H), 7,46 - 7,62 (m, 2 H), 12,83 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,36 g, 1,10 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4,25 mL) a 25°C foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,54 mL, 3,31 mmols), hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (0,73 g, 1,65 mmol) e uma solução de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,22 g, 1,16 mmol) em N,N-dimetilformamida (0,5 mL). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 50 a 70% de acetato de etila/hexano) forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida

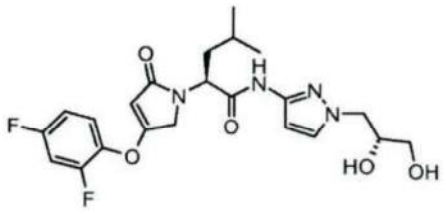
do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,36 g, 64%) como uma espuma vermelho-alaranjado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257, observou 505,2254; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,95 - 4,14 (m, 3 H), 4,22 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,29 - 4,42 (m, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,6 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J*=10,6, 4,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 - 7,59 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,35 g, 0,70 mmol) em metanol (7,1 mL) a 25°C foi tratada com monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (20 mg, 0,10 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2 a 5% de metanol/diclorometano) forneceu a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,23 g, 71%) como um sólido laranja pálido: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 465,1944, observou 465,1943; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 -

1,63 (m, 1 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 3,18 - 3,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 1,84 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,32 (m, 1 H), 7,43 - 7,60 (m, 3 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 102

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,4-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma mistura de 2,4-diflúor-fenol (0,85 g, 8,91 mmols) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,8 mmols) em tetraidrofurano (13,7 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 mL, 8,91 mmols). A reação foi em seguida aquecida a 130°C por 2,5 horas. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi concentrada a vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (100 mL) e foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N (1 x 100 mL), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5N (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os produtos orgânicos foram em seguida secos sobre sulfato de magnésio,

filtrados, enxaguados com diclorometano e concentrados a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 5% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido 3-(2,5-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,36 g, 63%) como um óleo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{12}H_{12}O_3F_2$ $[M+H]^+$ 243,0828, observou 243,0827; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,13 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 4,01 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,70 (s, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 1 H), 7,40 (td, *J*=9,0, 5,7 Hz, 1 H), 7,53 (ddd, *J*=11,2, 9,0, 3,0 Hz, 1 H).

Uma solução de éster etílico do ácido 3-(2,4-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,35 g, 5,57 mmols) em tetracloreto de carbono (30,9 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (1,09 g, 6,13 mmols) e peróxido de benzoíla (108 mg, 0,44 mmol). A reação foi em seguida aquecida para refluxo (105°C) por 5 horas. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C e em seguida foi colocada no refrigerador de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi removida do refrigerador. O precipitado resultante foi removido por filtração e foi enxaguado com tetracloreto de carbono (10 mL). O filtrado foi concentrado a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,4-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico impuro (1,45 g, 81%) como um óleo claro. O material foi utilizado sem purificação adicional.

Uma mistura de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (0,90 g, 4,96 mmols) em acetonitrila (12,4 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,80 mL, 4,87 mmols). Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a 60°C por 45 minutos. Neste momento, a reação foi resfriada para

25°C, tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,80 mL, 4,87 mmols) e acetonitrila (12,4 mL) e em seguida aquecida para 80°C. Ao alcançar 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,4-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,45 g, 4,51 mmols) em acetonitrila (11,3 mL). Após a finalização da adição, a mistura de reação foi aquecida para 80°C onde foi agitada de um dia para o outro. Neste momento, a mistura de reação foi resfriada para 25°C e foi concentrada a vácuo. O resíduo foi diluído com diclorometano (75 mL) e foi lavado com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 100 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL), seco sobre sulfato de sódio, filtrado e concentrado a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 15 a 50% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,53 g, 35%) como um óleo amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 362,1174, observou 362,1174; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,85 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,34 - 1,51 (m, 1 H), 1,59 (ddd, *J*=13,8, 9,4, 4,4 Hz, 1 H), 1,71 - 1,87 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H), 4,11 - 4,31 (m, 2 H), 4,71 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 7,07 - 7,27 (m, 1 H), 7,42 - 7,70 (m, 2 H).

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,53 g, 1,58 mmol) em tetraidrofurano (12 mL) e água (4 mL) foi tratada com monoidrato de hidróxido de lítio (80 mg, 1,89 mmol). A reação foi agitada a 25°C por 4 horas. Neste momento, a reação foi diluída com água (75 mL),

acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N e em seguida extraída com 10% de metanol/diclorometano (3 x 50 mL). Os produtos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer o ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,50 g, 97%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{17}NO_4F_2$ $[M+Na]^+$ 348,1018, observou 348,1018; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,86 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,52 (m, 1 H), 1,53 - 1,68 (m, 1 H), 1,75 - 1,86 (m, 1 H), 4,15 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,62 (dd, *J*=11,5, 4,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 1 H), 7,49 - 7,64 (m, 2 H), 12,91 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,49 g, 1,53 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5,9 mL) a 25°C foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,76 mL, 4,59 mmols), hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (1,01 g, 2,29 mmols) e uma solução de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,31 g, 1,60 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 50 a 75% de acetato de etila/hexano) forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida

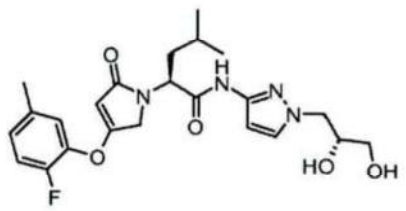
do ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,63 g, 81%) como uma espuma laranja-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{30}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 505,2257, observou 505,2257; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,66 - 1,81 (m, 1 H), 3,71 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,94 - 4,13 (m, 3 H), 4,19 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,27 - 4,38 (m, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 7,48 - 7,62 (m, 3 H), 10,79 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,62 g, 1,24 mmol) em metanol (12,4 mL) a 25°C foi tratada com monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (35 mg, 0,18 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2 a 5% de gradiente de metanol/diclorometano) forneceu a [1-((R)-2,3- diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,4-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,46 g, 80%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{26}N_4O_5F_2$ $[M+H]^+$ 465,1944, observou 465,1944; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 -

1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,89 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,81 - 499 (m, 3 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,26 (m, 1 H), 7,48 - 7,66 (m, 3 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 103

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-5-METIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma mistura de 2-flúor-5-metil-fenol (0,97 mL, 8,91 mmols) e etil-2-butinoato (2,0 g, 17,8 mmols) em tetraidrofurano (13,7 mL) foi tratada com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,33 mL, 8,91 mmols). A reação foi em seguida aquecida a 130°C por 4 horas. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C e foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com diclorometano (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 2N (1 x 100 mL), uma solução aquosa de hidróxido de sódio a 0,5N (1 x 100 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 100 mL). Os produtos orgânicos foram em seguida secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2% de acetato de

etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido 3-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-but-2-enóico (1,12 g, 52%) como um óleo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}O_3F$ $[M+H]^+$ 239,1078, observou 239,1078; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,12 (t, *J*=7,0 Hz, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 4,00 (q, *J*=7,0 Hz, 2 H), 4,69 (s, 1 H), 7,01 - 7,19 (m, 2 H), 7,30 (dd, *J*=10,7, 8,3 Hz, 1 H).

Uma solução de éster etílico do ácido 3-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-but-2-enóico (1,11 g, 4,65 mmols) em diclorometano (18,9 mL) foi tratada com *N*-bromosuccinimida (0,87 g, 4,89 mmols) e peróxido de benzoíla (90 mg, 0,37 mmols). A reação foi em seguida aquecida para 75°C de um dia para o outro. Nesse momento, a reação foi resfriada para 25°C e em seguida foi concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 2% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-but-2-enóico (1,31 g, 89%) como um óleo amarelo-claro: HR- ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{14}O_3FBr$ $[M+H]^+$ 317,0183, observou 317,0182; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,15 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 4,07 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,81 (s, 1 H), 7,11 (dd, *J*=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,14 - 7,22 (m, 1 H), 7,33 (dd, *J*=10,6, 8,5 Hz, 1 H): e o éster etílico do ácido (Z)-4-bromo-3-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-but-2-enóico (0,13 g, 9%) como um óleo amarelo dourado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{14}O_3FBr$ $[M+H]^+$ 317,0183, observou 317,0182; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,09 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 3,97 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 5,98 (s, 1 H), 6,97 (m, 2 H), 7,20 (dd, *J*=10,7, 8,9 Hz, 1 H).

Uma mistura de cloridrato do éster metílico de (L)-leucina (0,82 g, 4,56 mmols) em acetonitrila (11,4 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,74 mL, 4,48 mmols). Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a 60°C por 45 minutos. Neste momento, a reação foi resfriada para 25°C, tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,74 mL, 4,48 mmols) e acetonitrila (11,4 mL) e em seguida aquecida para 80°C. Ao alcançar 80°C, a reação foi tratada com uma solução de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-but-2-enóico (1,31 g, 4,14 mmols) em acetonitrila (10,4 mL). Após a finalização da adição, a mistura de reação foi aquecida para 100°C onde foi agitada por 24 horas. Neste momento, a mistura de reação foi resfriada para 25°C e foi agitada a 25°C por 2 dias. A reação foi em seguida concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 10 a 50% de acetato de etila/hexano) forneceu o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,60 g, 43%) como um óleo laranja: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{22}NO_4F$ $[M+H]^+$ 336,1606, observou 336,1607; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,87 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,34 - 1,53 (m, 1 H), 1,53 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,89 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,73 (dd, *J*=11,3, 4,4 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 7,11 - 7,20 (m, 1 H), 7,26 - 7,38 (m, 2 H).

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,59 g, 1,77 mmol) em tetraidrofurano (13,3 mL) e água (4,4 mL) foi tratada com monoidrato de hidróxido de lítio (89 mg, 2,13 mmols). A reação foi agitada a 25°C de um

dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com água (75 mL), acidificada com uma solução aquosa de ácido clorídrico a 3N e em seguida extraída com 10% de metanol/diclorometano (3 x 50 mL). Os produtos orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados a vácuo para fornecer o ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,51 g, 90%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{20}NO_4F$ $[M+H]^+$ 322,1449, observou 322,1447; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,84 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 4,13 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,60 (dd, *J*=11,3, 4,1 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 1 H), 7,25 - 7,35 (m, 2 H), 12,92 (br. s., 1 H).

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,51 g, 1,59 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (6,14 mL) a 25°C foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,79 mL, 4,79 mmols), hexafluorfosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamino)fosfônio (1,06 g, 2,39 mmols) e uma solução de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,33 g, 1,67 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (0,5 mL). A reação foi agitada a 25°C durante o final de semana. Neste momento, a reação foi diluída com acetato de etila (75 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (1 x 150 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada

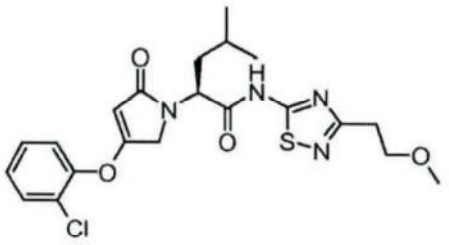
a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 50 a 100% de acetato de etila/hexano) forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2- flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,70 g, 88%) como um sólido laranja: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}N_4O_5F$ $[M+H]^+$ 501,2508, observou 501,2507; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 3,96 - 4,14 (m, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,08 - 7,20 (m, 1 H), 7,27 - 7,38 (m, 2 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, I H), 10,80 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,70 g, 1,39 mmol) em metanol (13,9 mL) a 25°C foi tratada com monoidrato de ácido *p*-toluenossulfônico (40 mg, 0,20 mmol). A reação foi agitada a 25°C de um dia para o outro. Neste momento, a reação foi diluída com diclorometano (100 mL) e foi lavada com uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (1 x 150 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (1 x 150 mL), seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada a vácuo. A purificação por cromatografia flash de Analogix (40 g, 1 a 10% de metanol/diclorometano) forneceu a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,49 g, 77%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-

MS m/z calculado para $C_{23}H_{29}N_4O_5F$ $[M+H]^+$ 461,2195, observou 461,2194; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,32 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,82 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,17 - 3,30 (m, 2 H), 3,68 - 3,79 (m, 1 H), 3,79 - 3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 - 4,89 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,08 - 7,18 (m, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 104

[3-(2-METÓXI-ETIL)-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (4,81 g, 0,090 mol) em tolueno (33,5 ml) a 0°C sob argônio foi lentamente adicionada uma solução de trimetilalumínio a 2M em tolueno (42 mL, 0,084 mol) mantendo uma temperatura abaixo de 10°C. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 horas antes que uma solução de 3-metoxipropionitrila (4,26 g, 0,050 mol) em tolueno (16,5 ml) fosse adicionada. A mistura resultante foi aquecido para 80°C e deixada agitar por 18,5 horas. A mistura de reação foi

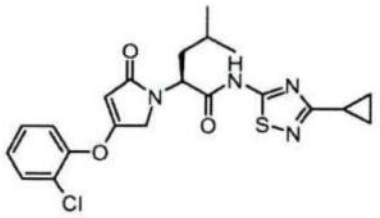
resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada lentamente em uma suspensão resfriada de sílica-gel (50 g) em diclorometano (100 mL). Uma mistura resultante foi agitada por 15 minutos, filtrada e a almofada de sílica-gel lavada com metanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi novamente dissolvido em uma solução de diclorometano/metanol, filtrado e evaporado, o que forneceu um sólido. O sólido foi suspenso em uma solução de cloreto de hidrogênio a 3N em metanol (20 mL) e agitado vigorosamente enquanto o éter dietílico (500 mL) foi adicionado por gotejamento. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora, decantada e seca sob vácuo o que forneceu cloridrato de 3-metóxi-propionamidina (4,8 g, 69%) como um sólido branco.

A uma solução de cloridrato de 3-metóxi-propionamidina (4,8 g, 0,035 mol) em metanol (20 mL) a 0°C sob agitação vigorosa foi adicionado por gotejamento bromo (1,78 mL, 0,035 mol) e uma solução de metilato de sódio a 5,4M em metanol (13 mL, 0,035 mol) simultaneamente durante 30 minutos mantendo um leve excesso de bromo por cor. À suspensão resultante quase incolor, uma solução de tiocianato de potássio (3,37 g, 0,035 mol) em metanol (20 mL) foi adicionada por gotejamento durante 10 minutos a 0 a 10°C. A mistura resultante foi agitada por 2 horas a 0 a 10°C e em seguida filtrada. O material isolado foi lavado com metanol e seco, o que forneceu um sólido castanho que foi purificado por cromatografia flash (300 g de sílica-gel 60, 5% de metanol/éter dietílico) e cristalizado a partir de éter dietílico/hexano, o que forneceu 3-(2-metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5- ilamina (4,08 g, 74%) como um sólido amarelo-claro.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 84 mg, 0,26 mmol) em diclorometano (1,00 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (71 mg, 0,37 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (45 mg, 0,33 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-(2-metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,31 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de acetonitrila/água) que forneceu a [3-(2-metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-chloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (34 mg, 28%) como um sólido laranja-claro: HR- ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{25}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 465,1359, observou 465,1358; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) ppm 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,58 - 1,74 (m, 1 H), 1,80 - 1,95 (m, 1 H), 3,01 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 3,22 (s, 3 H), 3,74 (t, *J*=6,4 Hz, 2 H), 4,19 - 4,36 (m, 1 H), 4,41 - 4,61 (m, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94 - 5,07 (m, 1 H), 7,37 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 13,32 (s, 1 H).

EXEMPLO 105

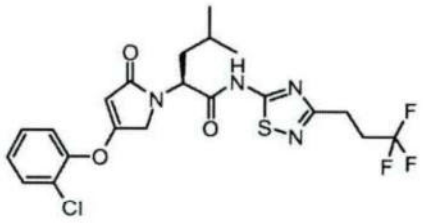
(3-CICLOPROPIL-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 95 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (1,00 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (62 mg, 0,32 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,35 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de gradiente de acetonitrila/água) que forneceu a (3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (42 mg, 32%) como um sólido laranja-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 447,1252, observou 447,1252; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) ppm 0,84 - 0,97 (m, 2 H), 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,39 - 1,56 (m, 1 H), 1,55 - 1,75 (m, 1 H), 1,76 - 1,97 (m, 1 H), 2,07 - 2,24 (m, 1 H), 4,28 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,99 (dd, *J*=11,0, 4,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,3 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,1 Hz, 1 H), 13,26 (s, 1 H).

EXEMPLO 106

[3-(3,3,3-TRIFLÚOR-PROPIL)-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução de 4,4,4-triflúor-butiraldeído (4,3 g, 0,031 mol) em água (20 mL) foi adicionada com agitação uma solução de ácido hidroxilamina-O-sulfônico (4,17 g, 0,037 mol) em água (20 mL). A mistura resultante foi deixada descansar por 12 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi extraída com diclorometano (2 x 20 ml) e os extratos combinados lavados com águo (10 mL) e secos sobre sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e evaporada, o que forneceu um óleo que foi destilado (50°C, 350 mbar) que forneceu 4,4,4-triflúor-butironitrila (4,1 g) como um líquido incolor.

A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (1,73 g, 0,032 mol) em tolueno (15 mL) a 0°C sob argônio, uma solução de trimetilalumínio em tolueno foi lentamente adicionada (15 mL, 0,030 mol) mantendo uma temperatura abaixo de 10°C. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 horas antes que uma solução de 4,4,4-triflúor-butironitrila (2,45 g, 0,018 mol) em tolueno (10 mL) fosse adicionada. A mistura resultante foi aquecida para 80°C e deixada agitar por 2 horas. A mistura de reação

foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada lentamente em uma suspensão resfriada de sílica-gel (20 g) em diclorometano (40 mL). A mistura resultante foi agitada por 15 minutos, filtrada e a almofada de sílica-gel lavada com metanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi novamente dissolvido em uma solução de diclorometano/metanol, filtrado e evaporado, o que forneceu um sólido. O sólido foi suspenso em uma solução de cloreto de hidrogênio (8 mL, a 3N em metanol) e agitado vigorosamente enquanto o éter dietílico (200 mL) foi adicionado por gotejamento. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 1 hora e decantada, lavada com éter dietílico (100 mL) decantada e seca sob vácuo, o que forneceu cloridrato de 4,4,4-triflúor-butiramidina (2,1g, 66%) como um óleo vermelho.

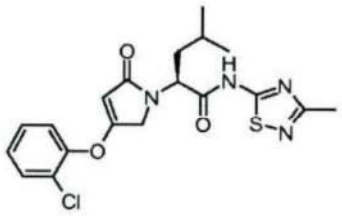
A uma solução de cloridrato de 4,4,4-triflúor-butiramidina (2,1 g, 0,012 mol) em metanol (10 mL) a 0°C sob agitação vigorosa, foi adicionado por gotejamento bromo (0,61 mL, 0,012 mol) e uma solução de metilato de sódio a 5,4M em metanol (4,4 mL, 0,012 mol) simultaneamente durante 30 minutos mantendo um leve excesso de bromo por cor. À suspensão resultante quase incolor, uma solução de tiocianato de potássio (1,16 g, 0,012 mol) em metanol (10 mL) foi adicionada por gotejamento durante 10 minutos a 0 a 10°C. A mistura resultante foi agitada por 2 horas a 0 a 10°C e filtrada. O material isolado foi lavado com metanol e seco, o que forneceu um sólido castanho que foi purificado por cromatografia flash (150 g de sílica-gel 60, 5% de metanol/éter dietílico) e cristalizado a partir de éter dietílico/hexano, o que forneceu 3-(3,3,3-triflúor-propil)-

[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (1,43 g, 61 %) como um óleo castanho.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 68 mg, 0,21 mmol) em diclorometano (1,00 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (45 mg, 0,23 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (30 mg, 0,22 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-(3,3,3-triflúor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,25 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de gradiente de acetonitrila/água) que forneceu a [3-(3,3,3-triflúor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (52 mg, 49%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{22}ClF_3N_4O_3S$ $[M+H]^+$ 503,1126, observou 503,1127; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,55 - 1,77 (m, 1 H), 1,77 - 1,97 (m, 1 H), 2,66 - 2,90 (m, 2 H), 3,05 (t, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,30 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,93 - 5,07 (m, 1 H), 7,37 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,2 Hz, 1 H), 13,38 (s, 1 H).

EXEMPLO 107

(3-METIL-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

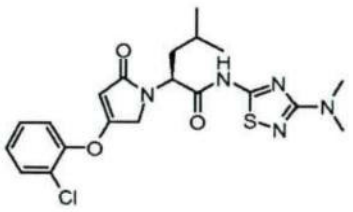


A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 67 mg, 0,21 mmol) em diclorometano (1,00 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (44 mg, 0,23 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (29 mg, 0,22 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 5-amino-3-metil-1,2,4-tiadiazol (50 mg, 0,43 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de gradiente de acetonitrila/água) que forneceu a (3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (37 mg, 43%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{21}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 421,1096, observou 421,1095; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,54 (m, 1 H), 1,56 - 1,72 (m, 1 H), 1,76 - 1,93 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 4,28 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 5,00 (dd,

J=10,6, 4,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

EXEMPLO 108

(3-DIMETILAMINO-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

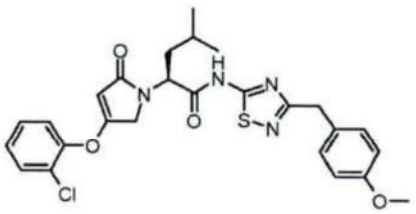


A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 93 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (1,00 mL) foi adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (60 mg, 0,31 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (40 mg, 0,30 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que N3,N3-dimetil-[1,2,4]tiadiazol-3,5-diamina (preparada na Patente alemã DE959191, Exemplo 8, 50 mg, 0,35 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de gradiente de acetonitrila/água) que forneceu a (3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (47 mg, 36%) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para

$C_{20}H_{24}ClN_5O_3S$ $[M+H]^+$ 450,1361, observou 450,1360; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,72 (m, 1 H), 1,72 - 1,98 (m, 1 H), 3,02 (s, 6 H), 4,25 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,97 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,36 (td, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,45 (td, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,64 (dd, *J*=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 13,08 (s, 1 H).

EXEMPLO 109

[3-(4-METÓXI-BENZIL)-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma suspensão de 4-metoxifenilacetamida (5,06 g, 30,0 mmol) em toluenos (10 mL), 2,6-di-*t*-butil-4-hidroxitolueno (132 mg, 0,60 mmol) e cloreto de clorocarbonilsulfenila (5,52 mL, 60,0 mmols) foram adicionados. A mistura resultante foi aquecida para 115°C por 80 minutos, durante esse tempo o gás de ácido clorídrico foi desenvolvido resultando em uma solução amarela. A esta solução, clorocarbonil-sulfenilcloreto (1,38 mL, 15,00 mmols) adicional foi adicionado e a mistura aquecida por 40 minutos e deixada descansar à temperatura ambiente de um dia para o outro. A mistura de reação foi resfriada para 0°C e agitada por 10 minutos antes de ser filtrada para remover um sólido

bege. O sólido foi lavado com tolueno frio (2 x 10 mL) e o filtrado foi concentrado e purificado por cromatografia flash (sílica-gel, 20% de acetato de etila/hexano) que forneceu 5-(4-metóxi-benzil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (1,12 g, 17%) como um sólido amarelo.

A uma suspensão de 5-(4-metóxi-benzil)-[1,3,4]oxatiazol-2-ona (335 mg, 1,50 mmol) em mesitileno (3 mL), 4-toluenossulfonilcianeto foi adicionado (572 mg, 3,00 mmols) e uma mistura resultante aquecida para 150°C por 135 minutos. A solução castanha resultante foi resfriada e purificada por cromatografia flash (sílica-gel, 0% a 33% de acetato de etila/hexano) que forneceu 3-(4-metóxi-benzil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-[1,2,4]tiadiazol (462 mg, 86%) como um sólido amarelo-escuro.

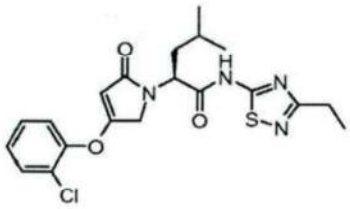
O 3-(4-metóxi-benzil)-5-(tolueno-4-sulfonil)-[1,2,4]tiadiazol (361 mg, 1,00 mmol) foi dissolvido em 1,2-dimetoxietano (3 mL) e posicionado em um tubo de pressão. O gás de amônia foi borbulhado na solução por 5 horas, após esse tempo o tubo foi selado e agitado à temperatura ambiente de um dia para o outro. O gás de amônia foi borbulhado por 5 horas adicionais, o tubo foi selado novamente e aquecido por 2 horas. O recipiente foi resfriado para 0°C e deixado descansar por 5 horas, durante esse tempo um precipitado bege foi formado. A mistura foi filtrada e o sólido lavado com 1,2-dimetoxietano frio (2 x 2 mL) e seco, o que forneceu 3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5- ilamina (207 mg, 94%) como um sólido bege.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 60 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (1,00

mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (40 mg, 0,21 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (27 mg, 0,20 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,23 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de acetonitrila/água) que forneceu a [3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (48 mg, 49%) como um sólido amarelo-claro: HR- ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{27}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 527,1515, observou 527,1514; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,22 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,71 - 1,90 (m, 1 H), 2,76 (q, *J*=7,5 Hz, 2 H), 4,25 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,97 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,33 (td, *J*=7,8 , 1,5 Hz, 1 H), 7,43 (td, *J*=7,8 , 1,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, *J*=7,8 , 1,5 Hz, 1 H), 7,62 (dd, *J*=7,8 , 1,4 Hz, 1 H), 13,24 (s, 1 H).

EXEMPLO 110

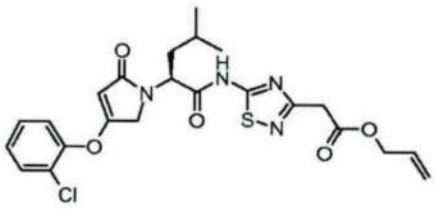
(3-ETIL-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 104 mg, 0,32 mmol) em diclorometano (1,00 mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (69 mg, 0,36 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0,34 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,39 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de acetonitrila/água) que forneceu a (3-etil- [1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-chloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (83 mg, 59%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_3S$ $[M+H]^+$ 435,1252, observou 435,1252; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,53 - 1,72 (m, 1 H), 1,83 (br. s., 1 H), 3,69 (s, 3 H), 4,04 (s, 2 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,96 (dd, *J*=11,2, 4,5 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,17 (d, *J*=8,5 Hz, 2 H), 7,35 (td, *J*=7,8 , 1.5 Hz, 1 H), 7,45 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 13,28 (s, 1 H).

EXEMPLO 111

ÉSTER ALÍLICO DO ÁCIDO (5-{(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-[1,2,4]TIADIAZOL-3-IL)-ACÉTICO



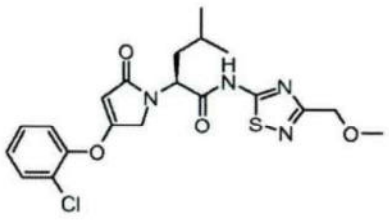
Ao álcool alílico (1 L) a -20°C, cloreto de tionila (55 mL, 0,76 mol) foi adicionado por gotejamento durante 20 minutos. A esta solução, ácido (5-*t*-butoxicarbonilamino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético foi adicionado (preparada como descrito em Chem. Ber. **1954**, *87*, 57, 178 g, 0,687 mol) em pequenas porções. A reação foi aquecida para 60°C, durante esse tempo o gás foi desenvolvido e mantido a esta temperatura por 3,5 horas. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro, durante esse tempo um sólido cristalino foi formado. O sólido foi isolado por filtração, lavado com álcool alílico e éter dietílico e seco, o que forneceu o éster alílico do ácido (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-carbâmico (160 g, 99%) como um sólido cristalino branco: mp= 159 a 161°C.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 132 mg, 0,41 mmol) em diclorometano (2,00 mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (91 mg, 0,47 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol foram adicionados (62 mg, 0,46 mmol). A solução resultante

foi agitada por 5 minutos antes que o cloridrato de éster alílico do ácido (5-amino-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético (1:1) (100 mg, 0,50 mmol) fosse adicionado e uma mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de acetonitrila/água) que forneceu o éster alílico do ácido (5-{(S)-2-[4-(2-chloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético (145 mg, 70%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{25}ClN_4O_5S$ $[M+H]^+$ 505,1307, observou 505,1306; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,57 (m, 1 H), 1,58 - 1,76 (m, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 4,30 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,50 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=5,6 Hz, 2 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, *J*=11,3, 5,6 Hz, 1 H), 5,16 - 5,35 (m, 2 H), 5,77 - 6,01 (m, 1 H), 7,37 (ddd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,54 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 7,66 (dd, *J*=8,0, 1,5 Hz, 1 H), 13,43 (s, 1 H).

EXEMPLO 112

(3-METOXIMETIL-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma suspensão agitada de cloreto de alumínio (4,81 g, 0,090 mol) em tolueno (33,5 mL) a 0°C sob argônio, uma solução de trimetilalumínio em tolueno foi lentamente adicionada (42 mL, 0,030 mol) mantendo uma temperatura abaixo de 10°C. A mistura resultante foi deixada agitar à temperatura ambiente por 2 horas antes que uma solução de 3-metoxiacetonitrila (5,56 g, 0,050 mol) em tolueno (16,5 mL) fosse adicionada. Um precipitado amarelo-claro foi formado e uma mistura resultante foi aquecida para 80°C e deixada descansar por 20 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada lentamente em uma suspensão resfriada de sílica-gel (40 g) em diclorometano (100 mL). A mistura resultante foi agitada por 15 minutos, filtrada e a almofada de sílica-gel lavada com metanol. O filtrado foi evaporado e o resíduo foi novamente dissolvido em uma solução de diclorometano/metanol, filtrado e evaporado, o que forneceu um sólido. O sólido foi suspenso em uma solução de cloreto de hidrogênio a 3N em metanol (20 mL) e agitado vigorosamente enquanto o éter dietílico (500 mL) foi adicionado por gotejamento. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente (30 minutos) decantada, lavada com éter dietílico (250 mL) decantada e seca sob vácuo, o que forneceu cloridrato de 2-metóxi-acetamidina (4,66 g, 75%) como um semissólido amarelo-claro.

A uma solução de cloridrato de 2-metóxi-propionamidina (4,66 g, 0,037 mol) em metanol (20 mL) a 0°C sob agitação vigorosa bromo foi adicionado por gotejamento (13,7 mL, 0,037 mol) e uma solução de metilato de sódio a 5,4M em metanol (1,90 mL, 0,037 mol) simultaneamente durante 30 minutos mantendo um leve excesso de bromo por cor. À

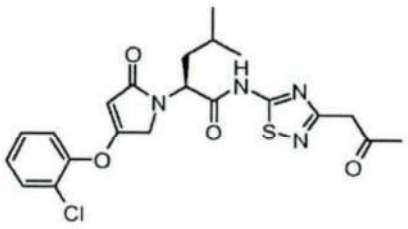
suspensão resultante quase incolor, uma solução de tiocianato de potássio (3,64 g, 0,037 mol) em metanol (20 mL) foi adicionada por gotejamento durante 10 minutos a 0 a 10°C. A mistura resultante foi agitada por 2 horas a 0 a 10°C e filtrada. O material isolado foi lavado com metanol e seco, o que forneceu um sólido castanho que foi purificado por cromatografia flash (sílica-gel 60, 5% de metanol/éter dietílico) e cristalizado a partir de éter dietílico/hexano, o que forneceu 3-metoxietil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (3,25 g, 60%) como um sólido amarelo-claro.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 94 mg, 0,29 mmol) em diclorometano (1,00 mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (61 mg, 0,32 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (42 mg, 0,31 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-ilamina (50 mg, 0,34 mmol) fosse adicionada e a mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de acetonitrila/água) que forneceu a (3-metoximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (62 mg, 47%) como um sólido amarelo-claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 451,1202, observou 451,1202; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,92 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,48 (br. s., 1 H), 1,60 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H), 3,33 (s, 3 H), 4,30 (d,

J= 18,1 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*= 18,1 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,84 (s, 1 H), 5,02 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=1,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 13,40 (s, 1 H).

EXEMPLO 113

[3-(2-OXO-PROPIL)-[1,2,4]TIADIAZOL-5-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

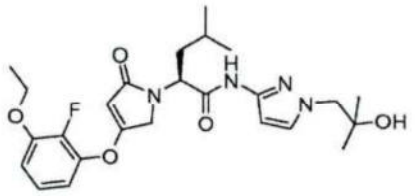


A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 90 mg, 0,28 mmol) em diclorometano (1,00 mL), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (67 mg, 0,35 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,30 mmol) foram adicionados. A solução resultante foi agitada por 5 minutos antes que 1-(5-amino-1,2,4-tiadiazol-3-il)-2-propanona (56 mg, 0,29 mmol) fosse adicionada e uma mistura resultante agitada a 25°C de um dia para o outro. A mistura foi lavada com cloreto de amônio saturado (1 mL), evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (Gilson semi-prep; coluna Supelcosil ABZ+Plus 12 µM 25 cm x 21,2 mm 20 a 95% de gradiente de acetonitrila/água) que forneceu a [3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-

il]-4-metil-pentanóico (51 mg, 40%) como um sólido amarelo-claro: HR- ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{23}ClN_4O_4S$ $[M+H]^+$ 463,1202, observou 463,1202; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 0,91 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,59 - 1,76 (m, 1 H), 1,79 - 1,95 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 4,00 (s, 2 H), 4,29 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,51 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,01 (dd, *J*= 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=1,5, 1 Hz, 1 H), 7,47 (t, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,54 (m, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 13,37 (s, 1 H).

EXEMPLO 114

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução de ácido 3-etóxi-2-flúor-fenilborônico (10,0 g, 0,054 mol) em tetraidrofurano (150 mL), ácido acético glacial (60 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi resfriada para 0°C antes que peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 8 mL) fosse adicionado. A mistura resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 23 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido clorídrico (a 0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi

seca, filtrada e evaporada para resultar 3-etóxi-2-flúor-fenol (6,00 g, 71 %) como um óleo castanho.

A uma mistura agitada de 3-etóxi-2-flúor-fenol (6,00 g, 0,038 mol) e etil-2-butinoato (8,60 g, 0,077 mol) em tetraidrofurano (50 mL), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (5,80 g, 0,038 mol) foi adicionado lentamente. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 7 horas. Mediante a finalização da reação, o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado primeiramente com ácido clorídrico aquoso a 1N, em seguida 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto, éster etílico do ácido (E)-3-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico, foi obtido como um óleo castanho (6,00 g, 58%) e utilizado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster etílico do ácido (E)-3-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (6,00 g, 0,022 mol) dissolvido em tetracloreto de carbono (70 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, *N*-bromosuccinimida (5,97 g, 0,034 mol) e peróxido de benzoíla (75%, 0,72 g, 2,2 mmols) foram adicionados. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 6 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador de um dia para o outro.Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 128 g; 0% a 10% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2-

flúor-fenóxi)-but-2-enóico (6,40 g, 82%) como um óleo amarelo impuro.

A uma solução de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (3,50 g, 19,4 mmols) dissolvido em acetonitrila (50 mL) que contém *N,N*-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmols), éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (3,35 g) em acetonitrila (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,30 g, 10 mmols) foram adicionados e uma mistura resultante foi refluxada por 24 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado foi lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água e salmoura. A solução foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (6 mL) e em seguida transferido para um recipiente de reação de micro-ondas Emry Optimizer e aquecido a 160°C por 2 horas. O produto bruto obtido depois do desenvolvimento aquoso foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 80 g, 10% a 80% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,40 g, 68%) como um semissólido amarelo.

A uma solução que contém éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,40 g, 0,007 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi tratada com uma solução aquosa de monoidrato de hidróxido de lítio (a 0,5N, 30 mL, 0,015 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 2 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com

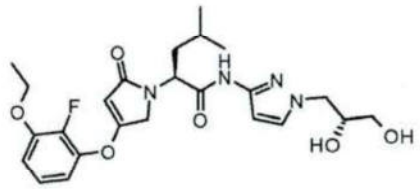
éter dietílico e a camada de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH < 2) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer o ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,00 g, 87%) como um sólido branco após a trituração com éter dietílico.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,460 g, 1,31 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL), 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol foi adicionado (preparado como no Pedido de Patente U.S. US2008021032, Exemplo 80, 0,264 g, 1.70 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (1,22 g, 2,76 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,340 g, 2,63 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 7 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, 30% a 100% de acetato de etila/hexano) que forneceu a [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,350 g, 55%) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_3FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 489,2508, observou 489,2508, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06

(br. s., 3 H), 1,36 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,47 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,63 - 1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,15 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4.,21 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,83 - 4,93 (m, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 1 H), 7,07 - 7,26 (m, 2 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, I H).

EXEMPLO 115

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



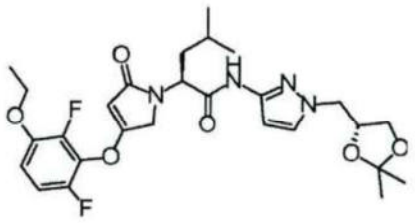
A uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 114, 570 mg, 1,62 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 382 mg, 1,94 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (1,43 g, 3,23 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e N,N-diisopropiletilamina (0,417 g, 3,23 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o

resíduo foi purificado pela cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, 10% a 80% acetato de etila/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,750 g, 87%) como um sólido branco.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,750 g, 1,41 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) foi tratada com ácido clorídrico aquoso a 2N (50 mL). A mistura de reação foi agitada por 3 horas à temperatura ambiente.A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. Sob concentração forneceu a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3- etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,650 g, 94%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{31}FN_4O_6$, $[M+H]^+$ 491,2301 observou 491,2298; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- *d6*) δ ppm 0,88 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,91 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,34 (t, *J*=6,7 Hz, 3 H), 1,38 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,63 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 3,19 - 3,31 (m, 2 H), 3,66 - 3,92 (m, 2 H), 4,03 - 4,10 (m, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,7 Hz, 2 H), 4,19 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,80 - 4,90 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,90 - 4,97 (m, 1 H), 6,38 (d, *J*= 1,8 Hz, 1 H), 7,00 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,06 - 7,22 (m, 2 H), 7,51 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,75 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 116

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução de ácido 3-etóxi-2,6-diflúor-fenilborônico (5,0 g, 0,025 mol) em tetraidrofurano (80 mL), ácido acético glacial (30 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi resfriada para 0°C antes que peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 4 mL) fosse adicionado. A mistura resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 65 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido clorídrico (a 0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada, o que forneceu 3-etóxi-2,6-diflúor-fenol (4,25 g, 99%) como um óleo castanho.

A uma mistura agitada de 3-etóxi-2,6-diflúor-fenol (4,26 g, 0,024 mol) e etil-2-butinoato (5,48 g, 0,049 mol) em tetraidrofurano (30 mL), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (3,73 g, 0,025 mol) foi adicionado lentamente. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 6 horas. Mediante a finalização da reação, o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado primeiramente com ácido clorídrico aquoso a 1N, em seguida 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato

de magnésio. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, 0% a 20% de acetato de etila/hexano) que forneceu o éster etílico do ácido (E)-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (4,63 g, 66%) como um sólido branco cristalino.

A uma mistura agitada de éster etílico do ácido (E)-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (4,60 g, 0,016 mol) dissolvido em tetracloreto de carbono (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, *N*-bromosuccinimida (4,60 g, 0,026 mol) e peróxido de benzoíla (0,39 g, 0,002 mmol) foram adicionados. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 24 horas. A esta mistura, N-bromosuccinimida (3,00 g, 0,013 mol) e peróxido de benzoíla (0,200 g, 0,0013 mol) foram adicionados e uma mistura resultante aquecida por 3 horas adicionais. A mistura de reação foi resfriada, a succinimida removida por filtração e o solvente removido a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; 0% a 20% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (1,38 g, 24%) como um óleo.

A uma solução de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (6,00 g, 0,033 mol) dissolvido em acetonitrila (50 mL), éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (6.05 g) em acetonitrila (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (7,27 g, 0,056 mol) foram adicionados e uma mistura resultante refluxada por 14 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada em acetato de etila. A mistura foi

filtrada para remover os sais e o filtrado foi lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água e salmoura. A solução foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL) e em seguida transferido para um recipiente de reação de micro-ondas Emry Optimizer e aquecido a 160°C por 4 horas. O produto bruto obtido depois do desenvolvimento aquoso foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash100 g, 5% a 60% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,80 g, 28%) como um óleo.

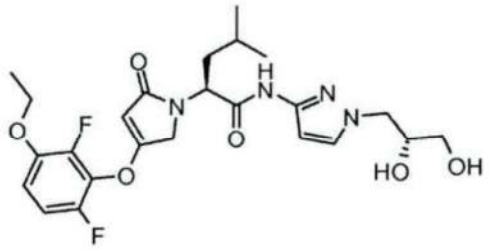
A uma solução que contém éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,68 g, 0,004 mol) em tetraidrofurano (60 mL) foi tratada com uma solução aquosa de monoidrato de hidróxido de lítio (a 0,5N, 18 mL, 0,009 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter dietílico e a camada de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH < 2) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer o ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,56 g, 96%) como um sólido castanho pálido.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]- 4-metil-pentanóico (0,837 g, 2,27 mmols) em *N,N*-dimetilformamida (50 mL), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-

3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,559 g, 2,83 mmol,) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (1,505 g, 3,40 mmols) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,732 g, 5,66 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e os solventes evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, 50% a 90% de acetato de etila/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,180 g, 95%) como um sólido amarelo pálido: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observou 549,2514, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,38 - 1,49 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 6,0 Hz, 1 H), 3,96 - 4,19 (m, 5 H), 4,27 (d, *J*= 18,7 Hz, 1 H), 4,31 - 4,40 (m, 1 H), 4,63 (d, *J*= 18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 1 H), 7,27 (dt, *J*=9,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 117

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

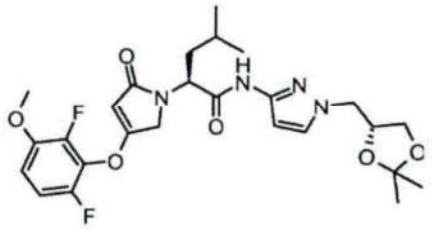


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 116, 1,140 g, 2,08 mmols) em tetraidrofurano (100 mL) foi tratada com ácido clorídrico aquoso a 2N (150 mL). A mistura de reação foi agitada por 2,5 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, 30% a 100% (9:1 diclorometano:metanol)/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,780 g, 74%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{30}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 509,2206 observou 509,2206; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,71 - 3,94 (m, 2 H), 4,04 - 4,20 (m, 3 H), 4,26 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,3, 4,5 Hz, 1 H), 4,94 (d,

J=4,8 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,09 - 7,35 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 118

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLÚOR-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL- PENTANÓICO



A uma solução de ácido 2,6-diflúor-3-metóxi-fenilborônico (10,0 g, 0,053 mol) em tetraidrofurano (160 mL), ácido acético glacial (60 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi resfriada para 0°C antes que peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 8 mL) fosse adicionado. A mistura resultante foi deixada atingir a temperatura ambiente e agitada por 120 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido clorídrico (a 0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada, o que forneceu 2,6-diflúor-3-metóxi-fenol (7,50 g, 88%) como um sólido castanho pálido.

A uma mistura agitada de 2,6-diflúor-3-metóxi-fenol (5,00 g, 0,031 mol) e etil-2-butinoato (7,00 g, 0,062 mol) em tetraidrofurano (40 mL), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,76 g, 0,031 mol) em tetraidrofurano (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo de um dia para o outro. Mediante a finalização da reação, o tetraidrofurano foi removido a vácuo

e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado primeiramente com ácido clorídrico aquoso a 1N, em seguida 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia em coluna ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, 0% a 15%) acetato de etila/hexano que forneceu o éster etílico do ácido (E)-3-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (6,42 g, 76%) como um óleo incolor.

A uma mistura agitada de éster etílico do ácido (E)-3-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (6,42 g, 0,024 mol) dissolvido em tetracloreto de carbono (60 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, *N*-bromosuccinimida (6,30 g, 0,035 mol) e peróxido de benzoíla (0,45 g, 0,002 mol) foram adicionados. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 14 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g; 0% a 15% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (2,41 g, 29%) como um sólido branco.

A uma solução de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (2,42 g, 13,3 mmols) dissolvido em acetonitrila (100 mL), éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (2,34 g) em acetonitrila (10 mL) e trietilamina (2,90 g, 0,029 mol) foram adicionados e

uma mistura resultante refluxou por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente e em seguida derramada em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado foi lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água e salmoura. A solução foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL) e em seguida transferido para um recipiente de reação de micro-ondas Emry Optimizer e aquecido a 160°C por 1,5 hora. O produto bruto obtido depois do desenvolvimento aquoso foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 120 g, 10 a 70% de acetato de etila/hexano) para fornecer éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,254 g, 10%) como um óleo.

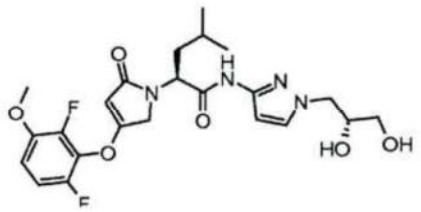
A uma solução que contém éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,254 g, 0,001 mol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com uma solução aquosa de monoidrato hidróxido de lítio (a 0,5N, 3 mL, 0,002 mol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter dietílico e a camada de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH < 2) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer o ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,212 g, 87%) como um sólido marrom-claro.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,200 g, 0,56 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (7 mL), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,139 g, 0,70 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,374 g, 0,85 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmols) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e os solventes evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 40 g, 50% a 90% de acetato de etila/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo- 2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,193 g, 64%) como um sólido castanho-pálido: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{32}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 535,2363, observou 535,2363, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,4 Hz, 2 H), 4,27 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,35 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,43 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,18 (td, *J*=9,3,

5,1 Hz, 1 H), 7,30 (td, *J*=9,5, 1,8 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, I H), 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 119

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLÚOR-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

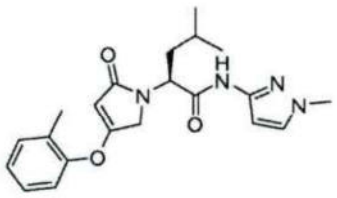


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 118, 0,163 g, 0,30 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi tratada com ácido clorídrico aquoso a 2N (7,5 mL). A mistura de reação foi agitada por 3,5 horas à temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturada e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia em coluna ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 12 g, 30% a 100%, (9:1 diclorometano:metanol)/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,135 g, 90%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{28}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 495,205 observou 495,205; ^1H NMR (300 MHz,

DMSO-*d6*) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,87 (m, 1 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,86 (m, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 2,7 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=4,8 Hz, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 4,94 (d, *J*=4,8 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,40 (br. s., 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 1 H), 7,24 - 7,38 (m, 1 H), 7,53 (br. s., 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 120

(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-L-IL)-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 2-metil-fenol (4,90 g, 0,045 mol) e etil-2-butinoato (10,1 g, 0,09 mol) em tetraidrofurano (15 mL), 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6,80 g, 0,045 mol) foi adicionado lentamente. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 6 horas. Mediante a finalização da reação, o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter dietílico e lavado primeiramente com ácido clorídrico aquoso a 1N, em seguida 10% de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto, éster etílico do ácido (E)-3-o-tolilóxi-but-2-enóico, foi obtido como um óleo castanho (6,45 g, 65%) e utilizado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster etílico do ácido (E)-3-o-tolilóxi-but-2-enóico (6,45 g, 0,029 mol) dissolvido em tetracloreto de carbono (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio, *N*-bromosuccinimida (7,80 g, 0.044 mol) e peróxido de benzoíla (1,00 g, 0,004 mol) foram adicionados. Após a finalização da adição, a mistura foi agitada a refluxo por 4 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 330 g; 0% a 18% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster etílico do ácido (E)-4- bromo-3-o-tolilóxi-but-2-enóico (5,00 g) como um óleo castanho impuro.

A uma solução de cloridrato de éster metílico de (L)-leucina (3,05 g, 0,017 mmols) dissolvido em acetonitrila (50 mL), éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-o-tolióxi-but-2-enóico (5,00 g) em acetonitrila (10 mL) e trietilamina (2,50 g, 0,025 mol) foram adicionados e uma mistura resultante refluxou por 12 horas. A mistura de reação foi resfriada para temperatura ambiente, os solventes removidos e o resíduo foi em seguida derramado no acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado foi lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água e salmoura. A solução foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (15 mL) e em seguida transferido para um recipiente de reação de micro-ondas Emry Optimizer e aquecido a 160°C por 4 horas. O produto bruto obtido depois do desenvolvimento aquoso foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco

RediSep Flash 120 g, 10% a 70% de acetato de etila/hexano) para fornecer o éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (1,50 g, 28%).

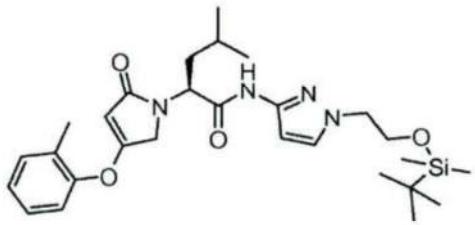
A uma solução que contém éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (1,50 g, 4,7 mmols) em tetraidrofurano (30 mL) foi tratada com uma solução aquosa de monoidrato de hidróxido de lítio (a 0,5N, 20 mL, 10,0 mmols). A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter dietílico e a camada de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico diluído (pH < 2) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio e concentradas para fornecer o ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (1,30 g, 91%) como um sólido castanho-amarelado.

A uma solução de ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,208 g, 0,69 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL), 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,080 g, 0,82 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,620 g, 1,40 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e trietilamina (0,150 g, 1,48 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo

foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, 20% a 100% de acetato de etila/hexano) que forneceu a (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,050 g, 19%) como um sólido castanho-amarelado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{26}N_4O_3$ $[M+H]^+$ 383,2078, observou 383,2077, ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,20 - 1,92 (m, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,87 (dd, *J*=10,3, 4,8 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,17 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 121

{1-[2-(*T*-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-ETIL]-1H-PIRAZOL-3-IL}-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PENTANÓICO

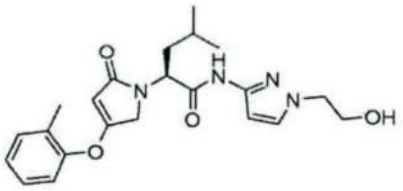


A uma solução de ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (preparada como no Exemplo 120, 0,250 g, 0,82 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL), 1-[2-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (preparada no Pedido e Patente U.S. US2008021032, Exemplo 67, 0,240 g, 0,99 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,707 g,

1,60 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e trietilamina (0,163 g, 1,61 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 3 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, 0% a 40% de acetato de etila/hexano) que forneceu a {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,229 g, 53%) como um sólido castanho-amarelado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{42}N_4O_4Si$ $[M+H]^+$ 527,3048, observou 527,3048, ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 - 0,07 (s, 6 H), 0,80 (s, 9 H), 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,85 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,06 (t, *J*=5,1 Hz, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,19 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 122

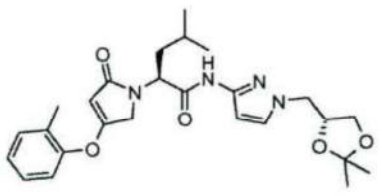
[1-(2-HIDRÓXI-ETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PENTANÓICO



A uma solução de {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (preparada como no Exemplo 121, 200 mg, 0,38 mmol) em etanol (15 mL), ácido clorídrico concentrado (10 gotas) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, em seguida derramada em acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica lavada com água (100 mL) e salmoura e seca sobre sulfato de sódio anidroso. A mistura foi filtrada e evaporada, o que forneceu, após a trituração com éter dietílico/hexano, a [1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,110 g, 71%) como um sólido esbranquiçado.

EXEMPLO 123

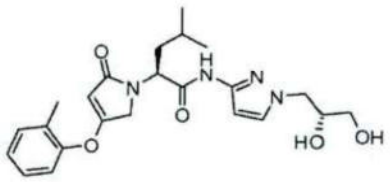
[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PENTANÓICO



A uma solução de ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (preparada como no Exemplo 120, 0,228 g, 0,75 mmol) em *N,N*-dimetiformamida (4 mL), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,192 g, 0,97 mmol) e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,663 g, 1,50 mmol) foram adicionados. A mistura foi agitada a 0°C e trietilamina (0,153 g, 1,51 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada à temperatura ambiente por 4 horas e os solventes evaporados. O resíduo foi tratado com acetato de etila e solução de cloreto de amônio e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Teledyne Isco RediSep Flash 25 g, 30% a 70% de acetato de etila/hexano) que forneceu a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,175 g, 48%) como um sólido rosa: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]_+$ 483,2602, observou 483,2603, ^{1}H NMR (200 MHz, DMSO-*d6*) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,66 (m, 2 H), 1,68 - 1,81 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,11 (t, *J*=5,7 Hz, 2 H), 4,20 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,42 (m, 1 H), 4,58 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,33 (m, 3 H), 7,36 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 7,60 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 124

[L-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PENTANÓICO

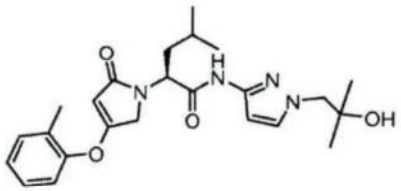


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (preparada no Exemplo 123, 0,150 g, 0,31 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (20 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,080 g, 58 %) como um sólido castanho: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{23}H_{30}N_4O_5$, $[M+H]^+$ 443.2289 observado 443.2289; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,80 (m, 1 H), 2,18 (s, 3 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 (br. s., 1 H), 3,85 (dd, J= 13,0, 7,2 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J= 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,19 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 1 H), 4,64 - 4,75 (m,

1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 4,92 (d, *J* = 5,1 Hz, 1 H), 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 3 H), 7,34 (d, *J*= 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 125

[L-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-LH-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-4-METIL-2-(2-OXO-4-O-TOLILÓXI-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL)-PENTANÓICO

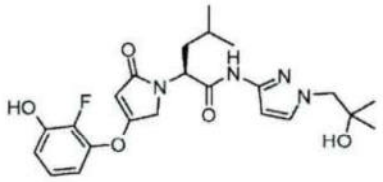


Para uma solução de ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (preparada como no Exemplo 120, 0,214 g, 0,71 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4,5 mL) foi adicionado 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente dos Estados Unidos US2008021032 Exemplo 80, 0,142 g, 0,91 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,618 g, 1,40 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,142 g, 1,40 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 30 % a 100 % de hexanos/ acetato de etila)

que ofereceu [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-diidro-pirrol-1-il)-pentanóico (0,112 g, 36 %) como um sólido castanho: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{32}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 441.2497, observado 441.2496, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,85 (m, 1 H), 2,19 (s, 3 H), 3,89 (br. s., 2 H), 4,20 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,63 (s, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,4, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,11 - 7,32 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 126

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-HIDRÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de ácido 2-flúor-3-metóxi-fenilborônico (10,0 g, 0,059 mol) em tetraidrofurano (160 mL) foi adicionado ácido acético glacial (60 mL). A mistura resultante foi resfriada para 0 °C antes o peróxido de hidrogênio (50 % da solução aquosa, 8 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 65 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com

ácido hidroclórico (0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a qual ofereceu 2-flúor-3-metóxi-fenol (6,77 g, 81 %) como um óleo amarelo claro.

A uma mistura agitada de 2-flúor-3-metóxi-fenol (3,88 g, 0,027 mol) e metil-2-butinoato (5,97 g, 0,061 mol) em tetraidrofurano (30 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,64 g, 0,030 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo seco sob vácuo elevado que ofereceu éster de metila de ácido (E)-3-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (4,37 g, 63 %) como um óleo sem cor e empregado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (4,35 g, 18 mmol) dissolvida em tetracloreto de carbono (60 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromossucinimida (4,52 g, 0,025 mol) e peróxido de benzoíla (0,29 g, 0,001 mol). Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em refluxo durante 24 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 100 g; de 0 % a 15 % de hexanos/ acetato de etila)

para oferecer, éster de metila de ácido (E)-4- bromo-3-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (5,75 g, 99 %) como um óleo amarelo claro.

A uma solução de (L)-leucina metil éster hidrocloreto (4,93 g, 0,027 mol) dissolvida em acetonitrilo (50 mL) foi adicionado éster de metila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enóico (5,75 g) em acetonitrilo (10 mL) e a trietilamina (5,66 g, 0,056 mol) e a mistura resultante refluxado durante 3 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, os solventes evaporados e o resíduo vertido em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água, e salmoura. A solução foi seca através de sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (10 mL) e em seguida transferido para um vaso de reação de microonda Emry Optimizer e aquecido a 160 °C durante 4 horas. O produto bruto obtido após a preparação aquosa, foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g, de 20 % a 80 % de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,50 g, 24 %) como um óleo marrom.

A uma solução de éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,35 g, 3,83 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado um tribrometo de boro na solução de diclorometano (1 M, 11,50 mL, 11,50 mmol) a 0 °C. A mistura resultante foi agitada a 0 °C durante 2 horas e em seguida

vertida em água gelada contendo ácido hidroclórico (2N, 30 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com água e salmoura. Os solventes foram removidos por evaporação e o resíduo purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 50 g, de 30% a 100 % (9:1 diclorometano:metanol)/hexanos) que ofereceu éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,05 g, 81 %) como um óleo marrom.

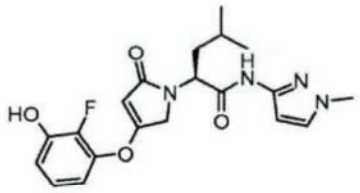
Para uma solução contendo éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,00 g, 0,003 mol) em tetraidrofurano (18 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 18 mL, 0,009 mol). A mistura foi agitada a 0 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,82 g, 86%) como um sólido laranja claro.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,100 g, 0,31 mmol) em diclorometano (3 mL) foi adicionado 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente dos Estados Unidos US2008021032 Exemplo 80, 0,100 g, 0,64 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-

tris(dimetilamino)fosfônio (0,137 g, 0,31 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,04 g, 0,31 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi extraído com acetato de etila e lavado com uma solução de ácido cítrico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (C_{18}, de 20 % a 100% de acetonitrilo/ água) que ofereceu [1-(2-hidróxi-2- metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,097 g, 57 %) como um sólido quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{23}H_{29}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 461.2195, observado 461.2194, RMN ^1H (400 MHz, DMSO - d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,57 (ddd, *J* = 13,6, 9,1, 4,8 Hz, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 18,5 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 6,85 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 6,91 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 1 H), 7,54 (d, *J* = 1,9 Hz, 1 H), 10,36 (br. s., 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 127

(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-HIDRÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

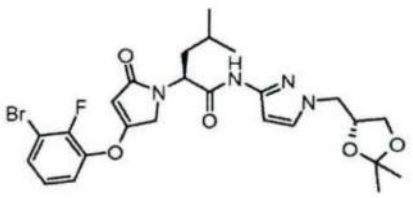


Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 126, 0,226 g, 0,70 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL) foi adicionado 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,340 g, 3,50 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,340 g, 0,77 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,108 g, 0,84 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram evaporados. O resíduo foi extraído com acetato de etila e lavado com uma solução de ácido cítrico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g, de 10% a 100 % (9:1 diclorometano:metanol)/ hexanos) que ofereceu (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,115 g, 41 %) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{20}H_{23}FN_{20}O_{23}$ $[M+Na]^+$ 425.1595, observado 425.1597, RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,45 (m, 1 H), 1,53 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,5 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 2 H), 6,40 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6.85 (t, J =

7,8 Hz, 1 H), 6,91 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 10,35 (br. s., 1 H), 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 128

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-BROMO-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de acido 3-bromo-2-flúor-fenilborônico (25,0 g, 0,114 mol) em tetraidrofurano (250 mL) foi adicionado ácido acético glacial (150 mL). A mistura resultante foi resfriada para 0 °C antes o peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 25 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido hidroclórico (0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a qual ofereceu 3-bromo-2-flúor-fenol (19,50 g, 89 %) como um sólido marrom.

A uma mistura agitada de 3-bromo-2-flúor-fenol (19,5 g, 0,102 mol) e etil-2-butinoato (22,0 g, 0,196 mol) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (15,6 g, 0,102 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo por durante a noite. Após a conclusão da reação o

tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada, e o resíduo seco sob vácuo elevado que ofereceu éster de etila de ácido (E)-3-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico como um óleo marrom (21,5 g, 69 %) e empregado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (21,50 g, 0,071 mol) dissolvida em tetracloreto de carbono (200 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N-bromossucinimida (17,7 g, 0,100 mol) e peróxido de benzoíla (2,50 g, 0,010 mol). Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em refluxo durante 6 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 330 g; de 0% a 20% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (18,00 g, 66 %) como um sólido amarelo claro impuro.

A uma mistura agitada de (L)-leucina etil éster hidrocloreto (12,4 g, 63,0 mmol) dissolvida em acetonitrilo (250 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado trietilamina (8,16 g, 0,081 mol). Após a adição ser completa a mistura foi agitada a 60 °C durante 1 hora. A reação foi resfriada a 25 °C e tratada com trietilamina (8,16 g, 0,081

mol) e aquecida a 85 °C neste momento, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (12,0 g) foi adicionado lentamente durante 15 minutos. Após a adição ser concluída a mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada a 25 °C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônio saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 330 g, de 10% a 50% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido 2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (3,00 g, 23 %) como um óleo laranja.

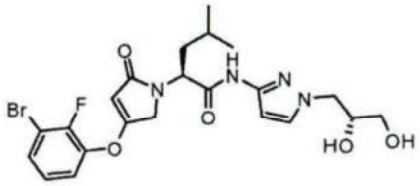
Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,260 g, 0,63 mmol) em tetraidrofurano (8 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5 N, 3 mL, 1,5 mmol). A mistura foi agitada a 15 °C durante 3 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,250 g, 100 %), como um sólido amarelo.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-

pentanóico (0,250 g, 0,65 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,166 g, 0,84 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,576 g, 1,30 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,140 g, 1,37 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g, de 10% a 50% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,200 g, 55 %) como um pó macio: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{25}H_{30}BrFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 565.1457, observado 565.1457, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J* = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,03 - 4,20 (m, 2 H), 4,24 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 1 H), 4,61 (d, *J* = 18,7 Hz, 1 H), 4,89 (dd, *J* = 10,9, 4,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (td, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 1 H), 7,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,63 - 7,74 (m, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 129

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-BROMO-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

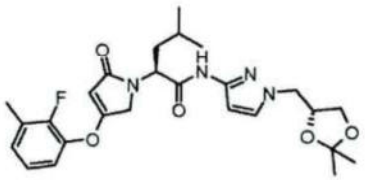


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 128, 0,175 g, 0,31 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (8 mL). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,160 g, 98 %) como um sólido rosa: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{22}H_{26}BrFN_4O_5$, $[M+H]^+$ 525.1144. observado 525.1143; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,49 (br. s., 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 3,18 - 3,32 (m, 2 H), 3,63 - 3,81 (m, 1 H), 3,81 - 3,96 (m, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,24 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J =5,6 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1

H), 5,01 (s, 1 H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,27 (td, J = 8,2, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,60 (m, 2 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 130

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-METIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de ácido 2-flúor-3-metil-fenilborônico (25,0 g, 0,162 mol) em tetraidrofurano (220 mL) foi adicionado ácido acético glacial (150 mL). A mistura resultante foi resfriada a 0 °C antes o peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 30 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 24 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido hidroclórico (0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a qual ofereceu 2-flúor-3-metil-fenol (20,0 g, 98 %) como um óleo.

A uma mistura agitada de 2-flúor-3-metil-fenol (20,0 g, 0,158 mol) e etil-2-butinoato (33,6 g, 0,300 mol) em tetraidrofurano (100 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (25,4 g, 0,167 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído

em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 330 g, de 0% a 15% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (E)-3-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-but-2-enóico (8,40 g, 23 %) com um óleo claro.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-but-2-enóico (8,40 g, 0,035 mol) dissolvida em tetracloreto de carbono (100 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromossucinimida (8,80 g, 0,049 mol) e peróxido de benzoíla (1,20 g, 0,005 mol). Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em refluxo durante 5 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; de 0% a 15% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-A- bromo-3-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-but-2-enóico (10,80 g, 97 %) como um óleo amarelo impuro.

Para uma solução de (L)-leucina etil éster hidrocloreto (6,20 g, 0,032 mol) suspensa em acetonitrilo (100 mL) foi adicionado éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-but-2-enóico (5,00 g) em acetonitrilo (10 mL) e a trietilamina (6,50 g, 0,064 mol) e a mistura resultante refluxada durante 12 horas. A mistura de

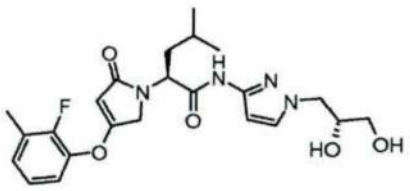
reação foi resfriada a temperatura ambiente, os solventes removidos por evaporação e o resíduo vertido em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água, e salmoura. A solução foi seca através de sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (15 mL) e em seguida transferido para um vaso de reação de microonda Emry Optimizer e aquecido a 160 °C, durante 2 horas. O produto bruto obtido após a preparação aquosa, foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g, de 10% a 60% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,50 g, 27 %) como um óleo laranja.

Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,50 g, 0,004 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 20 mL, 0,010 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,2 g, 87 %) como um sólido castanho.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,254 g, 0,79 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,187 g, 0,95 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,795 g, 1,80 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,194 g, 1,90 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 10% a 70% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,200 g, 51 %) como um sólido castanho: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{33}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 501.2508, observado 501.2511, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,64 (m, 1 H), 1,68 - 1,83 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,73 (dd, J = 8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,34 (m, 3 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 131

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-METIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

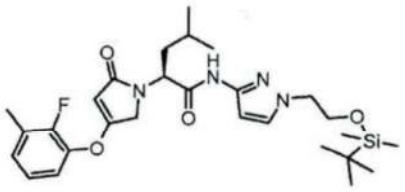


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 130, 0,170 g, 0,34 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (15 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água e bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,080 g, 51 %) como um sólido quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{23}H_{29}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 461.2195 observado 461.2198; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J= 13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H),

4,59 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,13 - 7,36 (m, 3 H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 132

{1-[2-(*T*-BUTIL-DIMETIL-SILANILÓXI)-ETIL]-1H-PIRAZOL-3-IL}-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-METIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

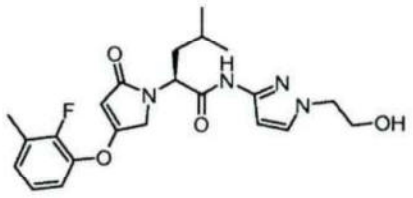


Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 130, 0,248 g, 0,77 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-[2-(*t*-butil-dimetil-silanilóxi)-etil]-1H-pirazol-3-ilamina (preparada no Pedido de Patente dos Estados Unidos US2008021032, Exemplo 67, 0,223 g, 0,92 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,680 g, 1,54 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,150 g, 1,47 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por

cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 10% a 60% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,250 g, 59 %) como um sólido castanho: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{28}H_{41}FN_4O_4Si$ $[M+H]^+$ 545.2954, observado 545.2955, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 0,08 (s, 6 H), 0,79 (s, 9 H), 0,89 (d, *J*= 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*= 6,3 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,59 (m, 1 H), 1,64 - 1,84 (m, 1 H), 2,29 (s, 3 H), 3,80 - 3,91 (m, 2 H), 4,06 (t, *J* = 5,1 Hz, 2 H), 4,21 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* =18,4 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 6,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,33 (m, 3 H), 7,54 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 133

[1-(2-HIDRÓXI-ETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-METIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

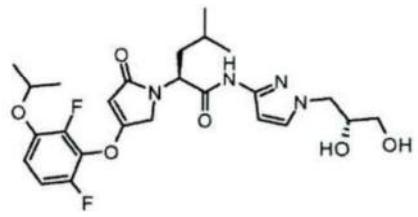


Para uma solução de {1-[2-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 132, 0,220 g, 0,40 mmol) em etanol (15 mL) foi adicionado ácido hidroclórico concentrado (10 gotas). A mistura de reação foi

agitada em temperatura ambiente durante 1 hora e em seguida vertida em acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica lavada com água (100 mL) e salmoura e seca através de sulfato de sódio anidroso. A mistura foi filtrada e evaporada que ofereceu, após trituração com éter de dietila/ hexanos, [1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,130 g, 75 %) como um sólido quase branco.

EXEMPLO 134

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-3-ISOPROPÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de ácido 2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenilborônico (10,0 g, 0,046 mol) em tetraidrofurano (160 mL) foi adicionado ácido acético glacial (60 mL). A mistura resultante foi resfriada para 0 °C antes o peróxido de hidrogênio (50 % de solução aquosa, 8 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 40 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido hidroclórico (0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a qual ofereceu 2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenol (8,70 g, 100 %) como um óleo marrom.

A uma mistura agitada de 2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenol (5,74 g, 0,031 mol) e etil-2-butinoato (6,85 g, 0,061 mol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,64 g, 0,030 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante 6 horas. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada que ofereceu éster de etila de ácido (E)-3-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico como um óleo marrom (6,85 g, 75 %) e empregado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (6,85 g, 0,023 mol) dissolvida em tetracloreto de carbono (50 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromossucinimida (4,47 g, 0,025 mol) e peróxido de benzoíla (0,74 g, 0,003 mol). Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em refluxo durante 16 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; de 0% a 15% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (6,30 g, 73 %) como um óleo amarelo claro impuro.

(L)-leucina metil éster hidrocloreto (6,00 g, 0,033 mol) e *N,N*-diisopropiletilamina (4,50 g, 0,035 mol) foram suspensos em acetonitrilo (50 mL) e a mistura resultante foi aquecida a 60 °C antes o éster de etila de ácido(E)-4-bromo-3-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (6.30 g) em acetonitrilo (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (4,50 g, 0,035 mol) foi adicionado. A mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 12 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, os solventes evaporados e o resíduo vertido em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água, e salmoura. A solução foi seca através de sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (7 mL) e em seguida transferido para um vaso de reação de microonda Emry Optimizer e aquecido a 160 °C, durante 2 horas. O produto bruto obtido após a preparação aquosa, foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g, de 10% a 40% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (3,10 g, 47 %) como um óleo marrom.

Para uma solução contendo éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (3,10 g, 0,008 mol) em tetraidrofurano (35 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 35 mL, 0,018 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A

fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,64 g, 88 %) como um sólido castanho.

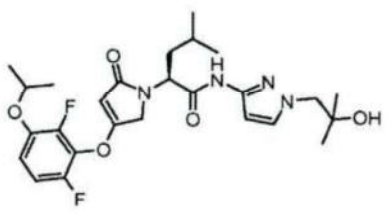
Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,530 g, 1,38 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,354 g, 1,79 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (1,21 g, 2,73 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,356 g, 2,75 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 10% a 70% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,500 g, 64 %) como um sólido quase branco.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-

4-metil-pentanóico (0,500 g, 0,89 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (40 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1 -il]-4-metil-pentanóico (0,450 g, 97 %) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{25}H_{32}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 523.2363 observado 523.2363; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,43 (br. s., 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,3, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,3, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,57 - 4,68 (m, 2 H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J= 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,40 (s, 1 H), 7,14 - 7,32 (m, 2 H), 7,53 (s, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 135

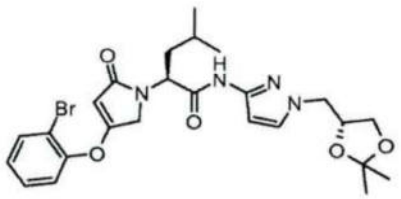
[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-3-ISOPROPÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 134, 0,363 g, 0,95 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente dos Estados Unidos US2008021032 Exemplo 80, 0,190 g, 1,22 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,884 g, 2,00 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,258 g, 2,00 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 2 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 5% a 80% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-difluoro-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,280 g, 57 %) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{34}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 521.2570, observado 521.2574, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 6 H), 1,35 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,26 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 4,57 - 4,71 (m, 3 H), 4,88 (dd, J = 10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,15 - 7,31 (m, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 136

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[L,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-BROMO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 2-bromo-fenol (9,02 g, 0,052 mol) e etil-2-butinoato (11,7 g, 0,104 mol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (8,05 g, 0,053 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo seco sob vácuo elevado que ofereceu éster de etila de ácido (E)-3-(2-bromo-fenóxi)-but-2-enóico como um óleo amarelo (10,0 g, 67 %) e empregado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2-bromo-fenóxi)-but-2-enóico (10,0 g, 0,035 mol) dissolvida em tetracloreto de carbono (80 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromossucinimida (9,00 g, 0,051 mol) e peróxido de benzoíla (1,20 g, 0,005

mol). Após a adição ser concluída, a mistura foi agitada em refluxo durante 7 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 330 g; de 0% a 15% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-A- bromo-3-(2-bromo-fenóxi)-but-2-enóico (9,00 g, 70%) como um óleo amarelo impuro.

A uma mistura agitada de (L)-leucina metil éster hidrocloreto (3,00 g, 0,017 mol) suspensa em acetonitrilo (80 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N,N*-diisopropiletil-amina (2,70 g, 0,021 mol). Após a adição ser concluída a mistura foi agitada a 60 °C durante 5 minutos. A reação foi resfriada para 25 °C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (2,7 g, 2,10 mmol) e aquecida a 85 °C neste momento, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-bromo-fenóxi)-but-2-enóico (5,00 g) em acetonitrilo (70 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ser concluída a mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada durante 96 horas. A mistura de reação foi resfriada para 25 °C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônio saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g, de 10% a 70% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-

pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,00 g, 38 %) como um óleo laranja.

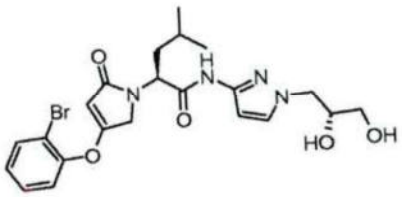
Para uma solução contendo éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,00 g, 0,005 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 21 mL, 0,011 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,90 g, 99 %) como um sólido castanho.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,260 g, 0,71 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,180 g, 0,91 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,663 g, 1,50 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,200 g, 1,55 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi

purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 12 g, de 20% a 100% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,290 g, 75 %) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{25}H_{31}BrN_4O_5$ $[M+H]^+$ 547.1551, observado 547.1549, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,37 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,83 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,11 (t, J = 5,8 Hz, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (quin, J = 5,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,90 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 7,50 (m, 2 H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 137

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-BROMO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

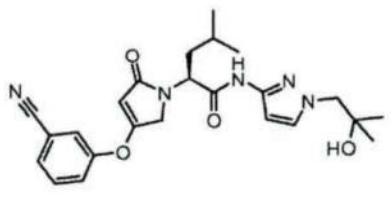


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 136, 0,270 g, 0,49 mmol) em

tetraidrofurano (25 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (20 mL). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,250 g, 100%) como um sólido amorfo: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{22}H_{27}BrN_4O_5$, $[M+H]^+$ 507.1238 observado 507.1237; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,44 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,85 (m, 2 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,94 (m, 2 H), 4,05 - 4,14 (m, 1 H), 4,19 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 7,46 - 7,54 (m, 3 H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 138

[1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-CIANO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura agitada de 3-hidróxi-benzonitrilo (3,30 g, 0,028 mol) e metil-2-butinoato (5,40 g, 0,055 mol)

em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,20 g, 0,028 mol) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante 6 horas. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em éter de dietila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo seco sob vácuo elevado que ofereceu éster de metila de ácido (E)-3-(3-cyano-fenóxi)-but-2-enóico como um óleo (4,60 g, 76 %) e empregado sem purificação adicional.

A uma mistura agitada de éster de metila de ácido (E)-3-(3-ciano-fenóxi)-but-2-enóico (4,60 g, 0,021 mol) dissolvida em tetracloreto de carbono (80 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N*-bromossucinimida (5,60 g, 0,031 mol) e peróxido de benzoíla (0,68 g, 0,003 mol). Após a adição ser concluída, a mistura foi agitada em refluxo durante 8 horas. A mistura de reação foi em seguida colocada na geladeira durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtragem e o filtrato concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; de 0% to 20% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (E)-4-bromo-3-(3-ciano-fenóxi)-but-2-enóico (5,00 g, 80 %) como um óleo amarelo claro impuro.

A uma mistura agitada de (L)-leucina metil éster hidrocloreto (3,50 g, 0,019 mol) suspensa em acetonitrilo (60

mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado *N,N*-diisopropiletilamina (3,00 g, 0,023 mol). Após a adição ser concluída a mistura foi agitada a 60 °C durante 5 minutos. A reação foi resfriada para 25 °C e tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (3 g, 0,023 mol) e aquecida a 85 °C neste momento, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(3-ciano-fenóxi)-but-2-enóico (5,00 g) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ser concluída a mistura de reação foi aquecida a 100 °C e agitada durante 20 horas. A mistura de reação foi resfriada para 25 °, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com cloreto de amônio saturado, água, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g, de 30% a 80% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,20 g, 42 %) como um óleo amarelo.

Para uma solução contendo éster de metila de ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (2,20 g, 0,007 mol) em tetraidrofurano (35 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 28 mL, 0,014 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e

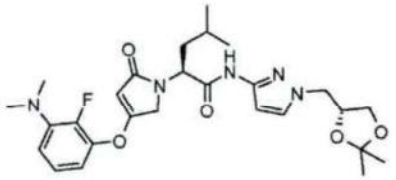
concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (1,80 g, 85 %) como um sólido quase branco.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,205 g, 0,65 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foi adicionado 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Pedido de Patente dos Estados Unidos US2008021032 Exemplo 80, 0,131 g, 0,84 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,574 g, 1,30 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N, N*-diisopropiletilamina (0,168 g, 1,.30 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 4 g, de 30% a 100% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,150 g, 51 %) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{29}N_5O4$ $[M+H]^+$ 452.2293, observado 42.2292, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,65 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,90 (dd, *J*= 10,7, 4,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,44 (d, *J* = 2,1

Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 - 7,73 (m, 2 H), 7,80 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 139

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-DIMETILAMINO-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma mistura de éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 128, 0,850 g, 2,05 mmol), acetato de paládio (II) (0,050 g, 0,22 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,250 g, 0,40 mmol), e carbonato de césio (1,90 g, 5,83 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL) foi adicionado uma solução de dimetilamina em tetraidrofurano (2M, 3 mL, 6,00 mmol) e a mistura resultante foi selada em um tubo e aquecida a 100 °C durante 6 horas. A solução resfriada foi vertida em acetato de etila (100 mL), filtrada e o filtrado lavado com água, salmoura e seco através de sulfato de sódio anidroso. A mistura resultante foi filtrada, evaporada e o resíduo purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g, de 10% a 60% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,261 g, 34 %) como um óleo amarelo.

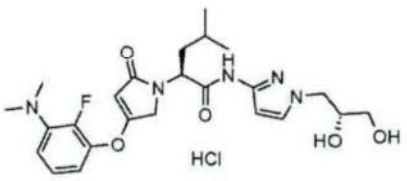
Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,261 g, 0,001 mol) em tetraidrofurano (4 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 2 mL, 0,001 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi seco sob vácuo elevado e enxaguado com éter de dietila para oferecer sal de lítio do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,257 g, 100 %) como um sólido amarelo.

Para uma solução de (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico sal de lítio do ácido (0,257 g, 0,73 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,160 g, 0,81 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi- tris(dimetilamino)fosfônio (1,91 g, 4,32 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 10% a 75% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,200 g, 51 %) como um

sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{27}H_{36}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ 530.2773, observado 530.2771, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 3,0 Hz, 3 H), 1,38 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,69 - 1,85 (m, 1 H), 2,82 (s, 6 H), 3,74 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,15 (m, 2 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,43 (m, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,95 (m, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,79 - 6,98 (m, 2 H), 7,12 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,61 (br. s., 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 140

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA HIDROCLORETO DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-DIMETILAMINO-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL- PENTANÓICO

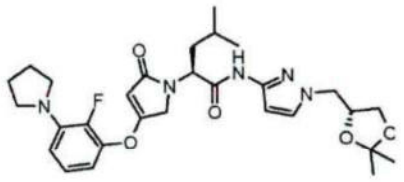


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 139, 0,180 g, 0,34 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (3 mL). A mistura de reação foi agitada durante 3 horas em temperatura ambiente. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi tratado com uma solução de bicarbonato de sódio saturado e extraído com acetato de etila. A fase orgânica foi lavada com uma solução de cloreto

de sódio saturado e concentrada. O resíduo foi absorvido em acetato de etila e tratado com ácido hidroclórico em éter de dietila. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi lavado com éter de dietila, acetonitrilo e secos que ofereceu [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de sal de hidrocloreto de ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,090 g, 54 %) como um sólido amarelo: HR- ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{32}FN_5O_5$, $[M+H]^+$ 490.246 observado 490.2459; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, *J*= 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,35 - 1,48 (m, 1 H), 1,48 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,81 (s, 6 H), 3,18 - 3,39 (m, 2 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,79 - 3,92 (m, 1 H), 4,07 (dd, *J* = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J* = 18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,79 - 4,89 (m, 2 H), 6,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 6,84 - 6,96 (m, 2 H), 7,05 - 7,20 (m, 1 H), 7,52 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 141

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-PIRROLIDIN-1-IL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura de éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 128, 0,300 g,

0,72 mmol), acetato de paládio (II) (0,023 g, 0,10 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (0,124 g, 0,20 mmol), e carbonato de césio (0,650 g, 1,99 mmol) em 1,4-dioxano (10 mL) foi adicionado pirrolidina (0,103 g, 1,45 mmol) e a mistura resultante aquecida a 100 °C em um tubo selado sob argônio durante 6 horas. A mistura resultante foi absorvida em acetato de etila e água, separada e a fase orgânica lavada com uma solução de cloreto de sódio saturado e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 50 g, de 5% a 40% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,120, 41 %) como um óleo.

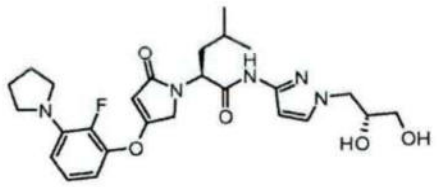
Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,120 g, 0,29 mmol) em tetraidrofurano (4 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 1,2 mL, 0,6 mmol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi enxaguado com éter de dietila que ofereceu sal de lítio do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,140 g, 100 %) como um sólido amarelo.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,140 g, 0,37 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,090 g, 0,46 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-

oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,655 g, 1,48 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 0% a 80% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,110 g, 53%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{29}H_{38}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ 556.2930, observado 556.2928, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,29, 1,31 (2 x s, 3 H), 1,35 - 1,64 (m, 2 H), 1,66 - 1,83 (m, 1 H), 1,84 - 1,95 (m, 4 H), 3,29 - 3,39 (m, 4 H), 3,73 (dd, J = 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 2 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,25 - 4,41 (m, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,93 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,59 - 6,70 (m, 2 H), 7,03 (t, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,60 (br. s., 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 142

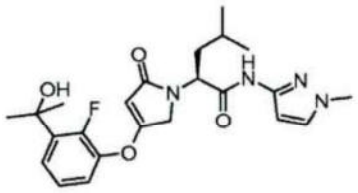
[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-PIRROLIDIN-1-IL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-yl-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 141, 0,095 g, 0,17 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (3 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,050 g, 57 %) como um sólido quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{34}FN_5O_5$, $[M+H]^+$ 516.2617 observado 516.2613; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,80 (m, 1 H), 1,80 - 2,00 (m, 4 H), 3,22 - 3,35 (m, 6 H), 3,75 (br. s., 1 H), 3,86 (dd, J = 13,6, 7.5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,83 - 4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,60 - 6,71 (m, 2 H), 7,03 (t, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 143

(1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-{4-[2-FLÚOR-3-(1-HIDRÓXI-1-METIL-ETIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL}-4-METIL-PENTANÓICO



Para uma solução de ácido (3-acetil-2-fluorofenil)borônico (10,0 g, 0,055 mol) em tetraidrofurano (160 mL) foi adicionado ácido acético glacial (60 mL). A mistura resultante foi resfriada para 0 °C antes o peróxido de hidrogênio (50% de solução aquosa, 8 mL) foi adicionado. A mistura resultante foi permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 5 horas. A mistura foi evaporada e o resíduo foi dissolvido em acetato de etila, lavado com ácido hidroclórico (0,5N), água e salmoura. A fase orgânica foi seca, filtrada e evaporada a qual ofereceu 1-(2-flúor-3-hidróxi-fenil)-etanona (8,50 g, 100%) como um sólido branco.

Para uma solução de 1-(2-flúor-3 -hidróxi-fenil)-etanona (8,50 g, 55.0 mmol) em tetraidrofurano (80 mL) foi lentamente adicionada uma solução de brometo de metil magnésio em éter de dietila (3,0 M, 46,5 mL, 0,15 mol) a -78 °C. A mistura resultante foi agitada a -78 °C durante 10 minutos e em seguida permitida voltar à temperatura ambiente e agitada durante 40 minutos adicionais. A mistura de reação foi diluída com éter de dietila (100 mL) e resfriada em um banho gelado antes uma solução de ácido hidroclórico aquoso (1N, 200 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura bifásica

foi separada e a fase aquosa extraída com éter de dietila (2 x 60 mL). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com água, salmoura e seco através de sulfato de sódio. A mistura resultante foi filtrada e evaporada e o óleo resultante foi seco sob vácuo que ofereceu 2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenol (9,40 g, 100%) como um sólido quase branco.

A uma mistura agitada de 2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenol (5,00 g, 0,029 mol) e etil-2-butinoato (6,50 g, 0,058 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,48 g, 0,029 mol) em tetraidrofurano (5 mL) lentamente. Após a adição ser completa a mistura foi agitada em refluxo durante a noite. Após a conclusão da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo foi diluído em acetato de etila e lavado primeiro com 1N de ácido hidroclórico aquoso, e em seguida 10 % de solução aquosa de hidróxido de sódio, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo seco sob vácuo elevado. O resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; (de 5% a 30% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-3-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-but-2-enóico (3,96 g, 48 %) como um sólido branco.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-but-2-enóico (3,96 g, 0,014 mol) dissolvida em diclorometano (50 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N-bromossucinimida (2,67 g, 0,015 mol) e 2,2'-azobis(2,4-dimetilvaleronitrilo) (0,348 g, 1,4 mmol). Após a adição ser completa, a mistura foi agitada em refluxo durante 8 horas. A

mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com uma solução de cloreto de sódio saturado, e evaporada. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 120 g; de 5% a 50% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-but-2-enóico (3,30 g, 65%) como um óleo amarelo claro impuro.

A uma solução aquecida de (L)-leucina metil éster hidrocloreto (2,00 g, 11,0 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,50 g, 11,6 mmol) suspensa em acetonitrilo (30 mL) foi adicionado éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-but-2-enóico (3,30 g) em acetonitrilo (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,50 g, 11,6 mmol) e a mistura resultante refluxada durante 18 horas. A mistura de reação foi resfriada a temperatura ambiente, concentrada e em seguida vertida em acetato de etila. A mistura foi filtrada para remover os sais e o filtrado lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado, água, e salmoura. A solução foi seca através de sulfato de sódio, filtrada e evaporada. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (12 mL) e em seguida transferido para um vaso de reação de microonda Emry Optimizer e aquecido a 160 °C, durante 2 horas. O produto bruto obtido após a preparação aquosa, foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g, de 20% a 70% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, éster de metila de ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (2,05 g, 59 %) como um óleo amarelo.

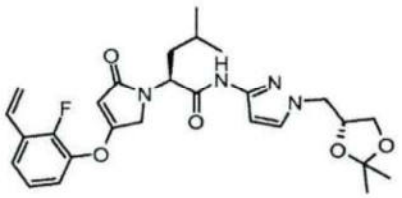
Para uma solução contendo éster de metila de ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (2,00 g, 0,005 mol) em tetraidrofurano (20 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 20 mL, 0,010 mol). A mistura foi agitada a 25 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (1,93 g, 100%) como um sólido macio.

Para uma solução de ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (0,392 g, 1,07 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (0,208 g, 2,14 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,522 g, 1,18 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e *N,N*-diisopropiletilamina (0,304 g, 2,35 mmol) foi adicionado. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante a noite e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 112 g, de 60% a 100% de hexanos/ acetato

de etila) que ofereceu (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (0,441 g, 92 %) como um sólido quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{23}H_{29}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 445.2246, observado 445.2246, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,36 - 1,47 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88 (dd, J = 10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,42 (s, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,29 - 7,40 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,51 - 7,60 (m, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

EXEMPLO 144

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-VINIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura de éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 128, 0,624 g, 1,51 mmol), tetracis(trifenilfosfina)paládio(0) (0,200 g, 0,17 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (7 mL) foi adicionado tributil(vinil)tin (0,652 g, 2,05 mmol) e a mistura resultante agitada a 80 °C durante 14 horas. A mistura foi

absorvida em acetato de etila e ácido hidroclórico diluído e separada. A fase orgânica foi lavada com, solução de bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. A mistura foi filtrada, evaporada e o resíduo purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 50 g, de 10% a 50% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,400 g, 73 %) como um óleo claro.

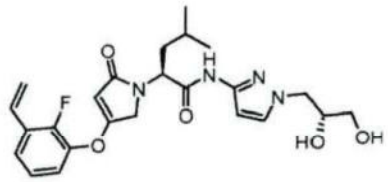
Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,400 g, 0,001 mol) em tetraidrofurano (6 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5N, 3 mL, 0,002 mol). A mistura foi agitada a 20 °C durante 2 horas, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,35 g, 95 %) como um sólido branco.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,215 g, 0,64 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,153 g, 0,78 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-

oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,530 g, 1,20 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,122 g, 1,21 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, 1de 0% a 80% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,214 g, 65 %) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{27}H_{33}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 513.2508, observado 513.2505, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,45 (br. s., 1 H), 1,49 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,35 (dq, J = 6,0, 5,7 Hz, 1 H), 4.60 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,81 - 4,93 (m, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 5,52 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,86 (dd, J = 17,8, 11,4 Hz, 1 H), 7,27 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (td, J = 7,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,64 (m, 2 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 145

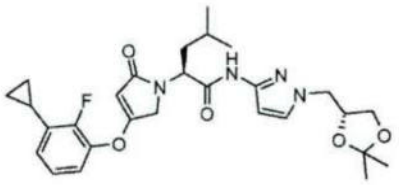
[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-VINIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 144, 0,200 g, 0,39 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com 2N de ácido hidroclórico aquoso (5 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,100 g, 54%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{29}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 473.2195 observado 473.2196; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,36 - 1,49 (m, 1 H), 1,49 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,82 (m, 1 H), 3,17 - 3,31 (m, 2 H), 3,63 - 3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, J= 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J= 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,78 - 4,96 (m, 2 H), 4,89 (s, 1 H), 5,50 (d, J = 11,4 Hz, 1 H), 5,98 (d, J = 17,6 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,84 (dd, J = 17,6, 11,4 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,34 - 7,47 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,59 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 146

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-CICLOPROPIL-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL- PENTANÓICO



A uma mistura de éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 128, 1,2 g, 2,9 mmol), acetato de paládio (II) (0,035 g, 0,15 mmol), triciclohexilfosfina (0,084 g, 0,30 mmol), e fosfato de tripotássio (2,0 g, 9,0 mmol) em tolueno (8 mL) foi adicionado ácido ciclopropilborônico (0,325 g, 3,8 mmol) e água (0,2 mL) e a mistura resultante foi pulverizada com nitrogênio e transferida para um vaso de reação de microonda Emry Optimizer e aquecida a 130 °C, durante 2,5 horas. A mistura foi absorvida em acetato de etila e ácido hidroclórico diluído e separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 80 g, de 0% a 50% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,80 g, 74 %) como um sólido amarelo claro.

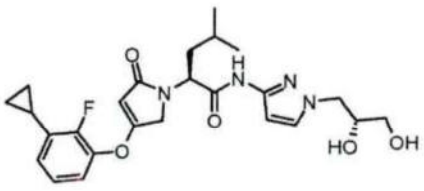
Para uma solução contendo éster de etila de ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,800 g, 0,002 mol) em tetraidrofurano (30 mL) foi tratada com uma solução aquosa de hidróxido de lítio monoidratado (0,5 N, 15 mL, 0,008 mol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 1 hora, e os solventes evaporados. O resíduo foi dissolvido em água e lavado com éter de dietila, e a camada de éter de dietila descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido hidroclórico diluído (pH <2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas através de sulfato de sódio e concentradas para oferecer ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,71 g, 96 %) como um sólido amarelo.

Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,200 g, 0,58 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,136 g, 0,69 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,530 g, 1,20 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,122 g, 1,21 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 5 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 25 g, de 10% a 70% de hexanos/ acetato

de etila) que ofereceu [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,250 g, 82 %) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{28}H_{35}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 527.2664, observado 527.2665, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,67 - 0,83 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,08 (m, 2 H), 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,43 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 1,99 - 2,15 (m, 1 H), 3,73 (dd, J = 8,0, 6,2 Hz, 1 H), 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 2 H), 4,21 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,41 (m, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86 - 4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 6,94 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,25 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 147

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-CICLOPROPIL-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

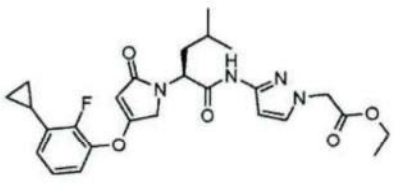


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 146, 0,225 g, 0,43 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) foi tratada com 2N de ácido

hidroclórico aquoso (12 mL). A mistura de reação foi agitada durante 2,5 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Após a concentração oferecida, [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,130g, 63%) como um pó quase branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{25}H_{31}FN_4O_5$, $[M+H]^+$ 487.2351 observado 487.2352; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,66 - 1,84 (m, 1 H), 2,01 - 2,15 (m, 1 H), 3,24 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J= 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J= 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 6,41 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,89 - 6,98 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 148

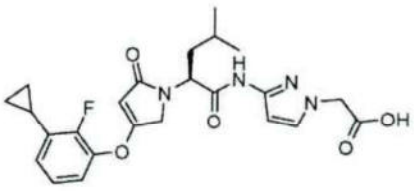
ÉSTER DE ETILA DE ÁCIDO (3-{(S)-2-[4-(3-CICLOPROPIL-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-PIRAZOL-1-IL)-ACÉTICO



Para uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 146, 0,305 g, 0,88 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado éster de etila de ácido (3-amino-pirazol-1-il)-acético (0,180 g, 1,06 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,778 g, 1,76 mmol). A mistura foi agitada a 0 °C e a trietilamina (0,183 g, 1,81 mmol) foi adicionada. A mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas e os solventes foram evaporados. O resíduo foi tratado com solução de cloreto de amônio e acetato de etila, e a camada orgânica separada. A camada orgânica foi lavada com salmoura e seca através de sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g, de 0% a 70% de hexanos/ acetato de etila) que ofereceu éster de etila de ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético (0,090 g, 21 %) como um sólido quase branco: HR- ES-MS m/z calculado por $C_{26}H_{31}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 499.2351 , observado 499.2352, RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 0,72 - 0,82 (m, 2 H), 0,90 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*= 6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,20 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 1,34 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,85 (m, 1 H), 2,00 - 2,18 (m, 1 H), 4,14 (q, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,22 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,86 - 4,91 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 6,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J* = 7,1 Hz, 1 H), 7,16 (t, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 7,21 - 7,33 (m, 1 H), 7,63 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 10,82 (s, 1 H).

EXEMPLO 149

ÁCIDO (3-{(S)-2-[4-(3-CICLOPROPIL-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-PIRAZOL-1-IL)-ACÉTICO

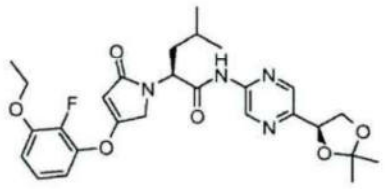


Para uma solução de éster de etila de ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético (preparada como no Exemplo 148, 0,130 g, 0,26 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado uma solução de idróxido de lítio aquoso (0,5N, 2 mL). A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante 3 horas. Os solventes foram evaporados e o resíduo neutralizado com 1N de ácido hidroclórico aquoso, extraídos com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com água, solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e evaporada que ofereceu ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético (0,118 g, 96 %) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{27}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 471.2038 observado 471.2036; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 0,97 - 1,06 (m, 2 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,52 - 1,65 (m, 1 H), 1,65 - 1,82 (m, 1 H), 2,00 - 2,15 (m, 1 H), 4,21 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, J =18,4 Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,86 (s, 1 H), 4,85 - 4,93 (m,

1 H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,94 (t, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,21 - 7,31 (m, 1 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 150

[5-((S)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL)-PIRAZIN-2-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

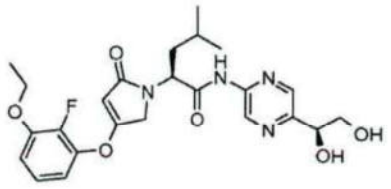


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 114, 0,351 g, 1,00 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratada com 2M de uma solução de cloreto oxalila em diclorometano (0,6 mL, 1,20 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Efervescência foi observada. A mistura de reação foi agitada durante 30 minutos a 25 °C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada, e dissolvida em diclorometano (4 mL) e tratada com 5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (preparada em *PCT Int. Appl* WO2004052869, Exemplo 54 método B 0,195 g, 1,00 mmol) em diclorometano (5 mL) e piridina (162 µL). A mistura de reação foi agitada a 25 °C, sob nitrogênio durante 4 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com 2N de ácido hidroclórico aquoso, salmoura e seca. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash

Column 40 g; de 10% a 70% de hexanos/ acetato de etila) para oferecer, [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,335 g, 63%) como um sólido branco macio: HRMS m/z calculado por $C_{27}H_{33}FN_4O_6$ $[M+H]^+$ 529.2457, observado 529.2457; RMN ^1H (DMSO-d_6, 300 MHz) δ 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,41 (s, 3 H), 1,42 - 1,54 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56 - 1,72 (m, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 3,94 (dd, J = 8,2, 6,6 Hz, 1 H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,36 (dd, J = 8,2, 6,8 Hz, 1 H), 4,59 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,04 (dd, J = 11,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,17 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,96 - 7,07 (m, 1 H), 7,09 - 7,24 (m, 2 H), 8,48 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 11,25 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 151

[5-((S)-L,2-DIIDRÓXI-ETIL)-PIRAZIN-2-,L]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

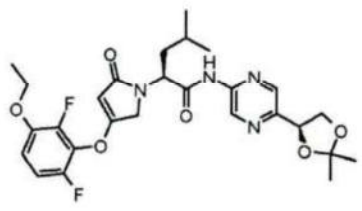


Uma solução de [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 150, 0,300 g, 0,57 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi tratada com 1N de ácido

hidroclórico aquoso (10 mL). A mistura de reação foi agitada durante 20 horas em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução de cloreto de sódio saturado e seca através de sulfato de magnésio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia *flash* da ISCO (Teledyne Isco RediSep Flash Column 40 g; de 10% a 100 % (9:1 diclorometano:metanol)/hexanos) para oferecer [5-((S)-1,2-diidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,188 g, 68%) como um sólido branco macio: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{24}H_{29}FN_4O_6$, $[M+H]^+$ 489.2144 observado 489.2143; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,36 (t, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,42 - 1,57 (m, 1 H), 1,57 - 1,73 (m, 1 H), 1,74 - 1,90 (m, 1 H), 3,47 - 3,61 (m, 1 H), 3,68 (dt, J = 10,8, 5,3 Hz, 1 H), 4,15 (q, J = 6,9 Hz, 2 H), 4,26 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,53 - 4,68 (m, 2 H), 4,73 (t, J = 5,7 Hz, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 5,03 (dd, J = 10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,55 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 6,98 - 7,08 (m, 1 H), 7,08 - 7,25 (m, 2 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,15 (s, 1 H).

EXEMPLO 152

[5-((S)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL)-PIRAZIN-2-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANOICO

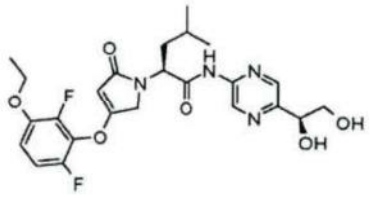


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado como no Exemplo 116, 0,369 g, 1,00 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratada com uma solução 2M de cloreto de oxalila em diclorometano (0,5 mL, 1,00 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Foi observada efervescência. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada, seca sob vácuo e o resíduo dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratada com 5-((S)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (preparada em *PCT Int. Appl.* WO2004052869, Exemplo 54 método B 0,195 g, 1,00 mmol) em diclorometano e piridina (162 µL). A mistura de reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio por 3 h. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso a 2N, salmoura e seca. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna Flash RediSep Isco Teledyne 40 g; 10% até 70% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,277 g, 51%) como um sólido branco fofo: HRMS m/z calculada para $C_{27}H_{32}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 547,2363, observado 547.2366; ^1H RMN (DMSO-J6, 300 MHz) δ 0,92 (d, *J*=6.9 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,39 - 1,53 (m, 1 H), 1,44 (s, 3 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,92 (m, 1 H), 3,94 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,26 - 4,41 (m, 2 H), 4,63 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 5,03 (dd, *J*=10,7, 4,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,17 (t, *J*=6,6 Hz, 1 H), 7,04 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 -

7,36 (m, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 11,27 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 153

[5-((S)-1,2-DI-HIDRÓXI-ETIL)-PIRAZIN-2-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO

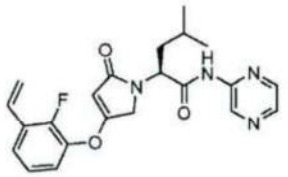


Uma solução de [5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado no Exemplo 152, 0,251 g, 0,46 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) foi tratada com ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL). A mistura de reação foi agitada por 20 h em temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g; 10% até 100% (9:1 de diclorometano:metanol)/hexanos) para proporcionar [5-((S)-1,2-di-hidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,210 g, 90%) como um sólido branco fofo: HR-ES- MS m/z calculada para $C_{24}H_{28}F_2N_4O_6$, $[M+H]^+$ 507,2050 observado 507,2051; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,92 (d,

J=6,9 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,35 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,40 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,93 (m, 1 H), 3,42 - 3,62 (m, 1 H), 3,61 - 3,74 (m, 1 H), 4,13 (q, *J*=6,9 Hz, 2 H), 4,31 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,51 - 4,69 (m, 2 H), 4,73 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 5,02 (dd, *J*=10,6, 4,2 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 5,55 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 7,12 - 7,23 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

EXEMPLO 154

PIRAZIN-2-ILAMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-3-VINIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO

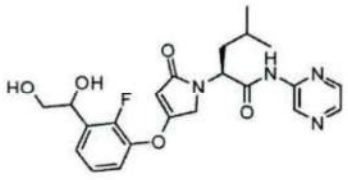


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado conforme o Exemplo 144, 0,350 g, 1,05 mmols) em diclorometano (8 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de oxalila a 2M em diclorometano (0,5 mL, 1,00 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). Foi observada efervescência. A mistura de reação foi agitada por 30 min a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada e seca sob vácuo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (8 mL) e tratado com uma solução de pirazin-2-ilamina (0,110 g, 1,16 mmol) dissolvido em uma mistura de tetraidrofurano (1 mL) diclorometano (2 mL) e piridina (169 µL). A mistura de reação foi agitada a 25°C, sob nitrogênio por 18 h. A mistura de

reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico aquoso 2N, salmoura e seca. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g: 10% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5- di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,085 g, 20%) como um sólido esbranquiçado: HRMS m/z calculada para $C_{22}H_{23}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ 411,1827, observada 411,1828; ^1H RMN (DMSO-J6, 300 MHz) δ 0,93 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,56 (m, 1 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,94 (m, 1 H), 4,27 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d, *J*= 18,4 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 5,05 (dd, *J*=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 5,52 (d, *J*=1 1,4 Hz, 1 H), 6,00 (d, *J*=17,7 Hz, 1 H), 6,86 (dd, *J*=17,7, 11,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,31 - 7,49 (m, 1 H), 7,61 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 8,38 (d, *J*=2,4 Hz, 1 H), 8,40 - 8,45 (m, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,20 (s, 1 H) ppm.

EXEMPLO 155

PIRAZIN-2-ILAMIDA DO ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(1,2-DI-HIDRÓXI-ETIL)-2-FLÚOR-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL-PENTANOICO

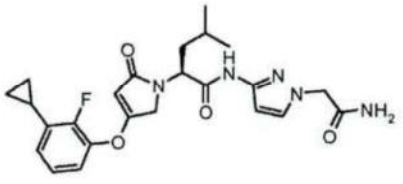


A uma solução de pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-

4-metil-pentanoico (preparado conforme o Exemplo 154, 0,076 g, 0,19 mmols) em tetraidrofurano (5 mL) foi adicionado N-óxido de 4-metilmorfolina (0,044 g, 0,38 mmols) e uma solução de tetróxido ósmio (0,25 mL, 2,5 % de peso em t-butanol). A solução resultante foi agitada em temperatura ambiente por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila (100 mL) e a fase orgânica foi lavada com ácido clorídrico aquoso 1N (100 mL), uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo foi triturado em éter dietílico que proporcionou pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(1,2-di-hidróxi-etil)-2-flúor-fenóxi]-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanoico (0,040 g, 49%) como um sólido castanho: HRMS m/z calculada para $C_{22}H_{25}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ 445.1882, observada 445.1880; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) d ppm 0,92 (t, *J*=7 .1 Hz, 6 H), 1,48 (s. l., 1 H), 1,54 - 1,71 (m, 1 H), 1,73 - 1,94 (m, 1 H), 3,38 - 3,57 (m, 3 H), 4,24 (dd, *J*=18,4, 4,2 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,79 - 4,90 (m, 2 H), 4,95 - 5,09 (m, 1 H), 5,51 (s. l., 1 H), 7,17 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,46 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 (s. l., 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,18 (s. l., I H).

EXEMPLO 156

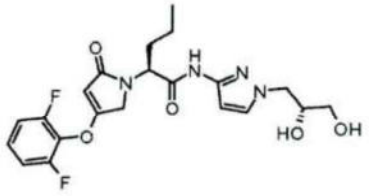
(1-CARBAMOILMETIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-CICLOPROPIL-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



Uma solução de ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético (preparado conforme o Exemplo 149, 0,100 g, 0,21 mmols) em diclorometano (5 mL) foi tratada com uma solução de cloreto de oxalila a 2M em diclorometano (0,13 mL, 0,26 mmol), e *N,N*-dimetilformamida (1 gota). A mistura de reação foi agitada por 30 min a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi concentrada, seca sob vácuo e o resíduo dissolvido em diclorometano (4 mL) e tratado com hidróxido de amônio (4 mL) e a mistura de reação resultante foi agitada a 25°C, sob nitrogênio por 30 min. Os solventes foram removidos e o resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa da Gilson (C_{18}, 5% até 95% de acetonitrila/água). A fração pura isolada foi acrescida de acetato de etila (25 mL), lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio seca e evaporada, o que proporcionou a (1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,025 g, 25%) como um sólido amarelo: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,72 - 0,81 (m, 2 H), 0,90 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,97 - 1,05 (m, 2 H), 1,38 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 1,99 - 2,16 (m, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,83 - 4,91 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,94 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 7,10 - 7,20 (m, 1 H), 7,21 - 7,29 (m, 2 H), 7,42 (s. l., 1 H), 7,58 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 157

[1-((R)-2,3- DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-PENTANOICO



Gás de ácido clorídrico anidro foi borbulhado em uma mistura de ácido (S)-2-amino-pentanoico (1,00 g, 8,53 mmols) em metanol resfriado a 0°C por 5 min. O recipiente foi selado e a mistura aquecida até 50°C durante a noite. A mistura foi resfriada, o solvente removido e o resíduo tratado com metanol (repetido 3 X). O resíduo foi triturado em éter dietílico, seco sob alto vácuo para render o cloreto de éster metílico do ácido (S)-2-amino-pentanoico (1,21 g, 85%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,87 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,12 - 1,51 (m, 2 H), 1,76 (m, *J*=6,0 Hz, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 3,98 (t, *J*=6,0 Hz, 1 H), 8,59 (s. l., 3 H).

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico do ácido (S)-2-amino-pentanoico (0,170 g, 1,30 mmols) dissolvido em acetonitrila (4 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,134 g, 1,03 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com um segundo equivalente de *N,N*-di-isopropiletilamina (0,134 g, 1,03 mmols) e aquecida até 85°C momento em que, éster metílico do ácido 4-bromo-3-(2,6-

diflúor-fenóxi)-but-2-enoico (preparado conforme o Exemplo 36, 0,300 g, 0,98 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até o refluxo durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano lavado com ácido clorídrico aquoso 1N, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e evaporada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash Supelco de 23 g, 30% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,088 g, 28%) como um óleo marrom claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,89 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,08 - 1,44 (m, 2 H), 1,71 - 1,89 (m, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 4,28 (s, 2 H), 4,65 (dd, *J*=8,6, 7,1 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 7,03 - 7,66 (m, 3 H).

A uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,108 g, 0,33 mol) em tetraidrofurano:água (1:1, 8 mL) foi adicionado hidróxido de lítio monoidratado (0,042 g 1,00 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e lavada com éter dietílico e a fração de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH <2), e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico, (0,086 g, 87%), como um

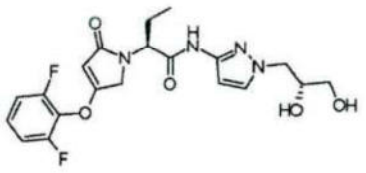
sólido esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculada para Ci5Hi5F2NO4 $[M+H]^+$ 312, observada 312.

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,086 g, 0,28 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (5 mL) foi adicionada 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 0,068 g, 0,34 mmols), e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,183 g, 0,41 mmols). A essa mistura foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,109 g, 0,85 mmols) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g, 100% de acetato de etila) o que proporcionou a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,102 g, 75%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,10 - 1,43 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,77 (q, *J*=7,7 Hz, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,5, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,5, 6,3 Hz, 1 H), 4,04 - 4,20 (m, 2 H), 4,24 - 4,41 (m, 2 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,79 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,51 (m, 3 H), 7,60 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,102 g, 0,21 mmol) em metanol (5 mL) foi tratada com ácido *p*-toluenossulfônico (0,008 g, 0,04 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos sob vácuo e diclorometano foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada, o que proporcionou a [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H- pirazol-3 -il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor- fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-pentanoico (0,068g, 73%) como um sólido cinza claro: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{21}H_{24}F_2N_4O_5$, $[M+H]^+$ 451,1788, observada 451,1781; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,91 (t, *J*=7,2 Hz, 3 H), 1,12 - 1,43 (m, 2 H), 1,77 (q, *J*=7,2 Hz, 2 H), 3,23 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,5 Hz, 1 H), 4,78 (t, *J*=7,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 3 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 158

(S)-2-[4-(2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-BUTIRAMIDA



Gás de ácido clorídrico anidro foi borbulhado em uma solução de ácido (S)-2-amino-butírico (1,00 g, 9.70 mmol) em metanol resfriado a 0°C por 5 min. O recipiente foi selado e a mistura aquecida até 50°C durante a noite. A mistura foi resfriada, o solvente removido e o resíduo tratado com metanol (repetido 3 X). O resíduo foi triturado em éter dietílico, seco sob alto vácuo para render éster metílico do ácido (S)-2-amino-butírico (1,34 g, 90%) como um sólido amarelo claro. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,92 (t, *J*=7,5 Hz, 3 H), 1,58 - 1,99 (m, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 3,99 (t, *J*=5,7 Hz, 1 H), 8,55 (s. l., 3 H).

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico do ácido (S)-2-amino-butírico (0,210 g, 1,79 mmol) dissolvido em acetonitrila (5 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com um segundo equivalente de *N,N*-di-isopropiletilamina (0,193 g, 1,49 mmol) e aquecida até 85°C momento em que, o éster metílico do ácido 4-bromo-3-(2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enoico (preparado conforme o Exemplo 36, 0,400 g, 1,30 mmols) em acetonitrila (6 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até refluxo durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano, lavado com ácido clorídrico aquoso 1N, solução

saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash Supelco de 23 g, 30% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il-butírico (0,119 g, 29%) como um óleo marrom claro: LR-ES-MS m/z calculada para Ci5Hi5F2NO4 $[M+H]^+$ 312, observada 312.

A uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-butírico (0,119 g, 0,38 mol) em tetraidrofurano:água (1:1, 8 mL) foi adicionado hidróxido de lítio monoidratado (0,050 g 1,19 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e lavada com éter dietílico e a fração do éter descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH <2), e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo- 2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-butírico (0,090 g, 83%) como um sólido esbranquiçado. ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,87 (t, *J*=7.4 Hz, 3 H), 1,60 - 2,06 (m, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,43 (dd, *J*=10,7, 5,0 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,21 - 7,54 (m, 3 H), 12,94 (s. l., I H).

A uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-butírico (0,090 g, 0,30 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (5 mL) foram adicionados 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-

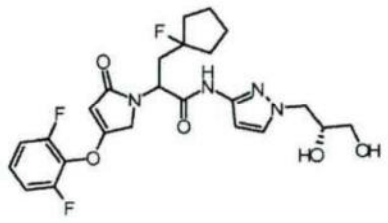
pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49 0,075 g, 0,38 mmols), e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,200 g, 0,45 mmols). A esta mistura foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,117 g, 0,91 mmol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash AnaLogix SuperFlash de 23g, 100% de acetato de etila), o que proporcionou a (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (0,061 g, 42%) como um sólido esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{23}H_{26}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 477 observada 477.

Uma solução de (S)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (0,061 g, 0,13 mmol) em metanol (5 mL) foi tratada com ácido *p*-toluenossulfônico (0,020 g, 0,11 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos sob vácuo e diclorometano foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o produto bruto purificado por HPLC (C18Dynamax Impaq, 5% até 95% de acetonitrila/água), o que proporcionou a (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-

di-hidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 -((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)- 1H-pirazol-3-il]- butiramida (9 mg, 16%) como um sólido esbranquiçado: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{20}H_{22}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$, 437.1361 observada 437.1362; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,85 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,65 - 1,93 (m, 2 H), 3,20 - 3,29 (m, 2 H), 3,69 - 3,90 (m, 2 H), 4,07 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 4,62 - 4,75 (m, 2 H), 4,92 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,29 - 7,48 (m, 3 H), 7,52 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,67 (s, 1 H).

EXEMPLO 159

2-[4-(2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(1-FLÚOR-CICLOPENTIL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura de *N*-bromosuccinimida (11,7 g, 0,065 mol) em água (40 mL) resfriada em um banho de gelo foi adicionado metileno-ciclopentano (5.08 g, 0,061 mol) e a mistura resultante foi agitada por 1,5 h. A mistura foi diluída com água (200 mL) e em seguida extraída com éter dietílico (2 x 200 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de bissulfato de sódio (1N, 150 mL) e secas sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash AnaLogix SuperFlash de 400 g, 5% até

20% de acetato de etila/hexanos), o que proporcionou 1-bromometil-ciclopentanol (6.81 g, 61%) como um óleo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,56 - 2,19 (m, 9 H), 3.60 (s. l., 2 H).

A uma solução de 1-bromometil-ciclopentanol (6,81 g, 0,038 mol) em éter dietílico (100 mL) foi adicionado hidróxido de potássio em pó (2,77 g, 0,049 mol) e a mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi filtrada e a torta de filtro lavada com éter dietílico. O filtrado foi concentrado cuidadosamente sob vácuo (150 mbar) o que proporcionou 1-oxa-spiro[2.4]heptano (3,73 g, 100%): ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,59 - 2,03 (m, 8 H), 2,85 (s, 2 H).

A uma solução de 1-oxa-spiro[2.4]heptano (3,73 g, 0,038 mol) em éter metil t-butílico (60 mL) a -30°C foi adicionado fluoreto de piridina (solução a 70%, 3,12 g, 0,109 mol) vagarosamente no decurso de 30 min. A mistura resultante foi aquecida a temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi vertida em água e cuidadosamente neutralizada com uma solução saturada de carbonato de sódio. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash AnaLogix SuperFlash de 100 g, 15% de acetato de etila/hexanos), o que proporcionou (1-flúor-ciclopentil)-metanol (1,06 g, 24%) como um óleo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,51 - 2,16 (m, 10 H), 3,71 (m, *J*=20,8 Hz, 2 H).

A uma solução de (1-flúor-ciclopentil)-metanol (1,06 g, 8,97 mmol) e trietilamina (0,995 g, 9,83 mmol) em

diclorometano anidro (40 mL) a -30°C foi adicionado anidrido trifluormetanossulfônico (2,78 g, 9,87 mmol) no decurso de 30 min. A mistura foi aquecida a 0°C e agitada por 1,5 h. A mistura resultante foi diluída com diclorometano, vertida sobre gelo e neutralizada com ácido clorídrico aquoso 1N. A mistura foi separada e a fase orgânica lavada com uma solução de carbonato de sódio a 20%, solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio anidro. A mistura resultante foi filtrada e evaporada o que proporcionou o éster 1-flúor-ciclopentilmetílico do ácido triflúor-metanossulfônico (2 g, 89%) como um óleo marrom: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,51 - 2,25 (m, 8 H), 4,57 (d, *J*=19,6 Hz, 2 H).

A uma solução de éster etílico de *N*-difenilmetileno)glicina (1,94 g, 7,26 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (10 mL) a 0°C foi adicionado t-butóxido de potássio sólido (0,89 g, 7,93 mmol) no decurso de 10 min e a solução resultante foi agitada por 15 min adicionais. Uma solução de éster 1-flúor-ciclopentilmetílico do ácido triflúor-metanossulfônico (2 g, 7,99 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi adicionada e a mistura resultante aquecida a temperatura ambiente por 2 h. A mistura resultante foi vertida em cloreto de amônio saturado e extraída com diclorometano (200 mL). A fase orgânica foi separada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o resíduo purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash AnaLogix SuperFlash de 120 g, 10% até 20% de acetato de etila/hexanos) o que proporcionou éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico

(1,36 g, 58%) como um óleo amarelo: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,26 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,39 - 1,97 (m, 8 H), 2,11 - 2,41 (m, 1 H), 2,45 - 2,76 (m, 1 H), 4,01 - 4,27 (m, 2 H), 4,37 (dd, *J*=7,5, 4,5 Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,29 - 7,41 (m, 3 H), 7,41 - 7,56 (m, 3 H), 7,64 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H).

A uma solução de éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (1,36 g, 3,70 mmol) em diclorometano (10 mL) a 0°C foi adicionada uma solução de ácido clorídrico (1N, 7,4 mL) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente por 17 h. A mistura foi separada, a fração aquosa diluída com água (10 mL) e resfriada a 0°C antes de bicarbonato de sódio (1,24 g, 14.8 mmol) ser adicionado porção a porção. A mistura resultante foi extraída com diclorometano (2 x 50 mL), as fases orgânicas combinadas e secas sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada o que proporcionou éster etílico do ácido 2-amino-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (0,56 g, 75%) como um óleo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, CDCl3) δ ppm 1,29 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,68 (s. l., 6 H), 1,77 - 1,89 (m, 2 H), 1,89 - 2,15 (m, 3 H), 2,15 - 2,36 (m, 1 H), 3,72 (t, *J*=5,9 Hz, 1 H), 4,19 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H).

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-amino-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (0,560 g, 2,76 mmol) dissolvido em acetonitrila (8 mL) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,393 g, 3,04 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 80°C momento em que, o éster metílico do ácido 4-bromo-3-(2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enoico (preparado conforme o Exemplo 36, 0,880 g, 2,85 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a

mistura de reação foi aquecida até refluxo durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C e concentrada. O resíduo foi dissolvido em diclorometano lavado com ácido clorídrico aquoso 1N, solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash AnaLogix SuperFlash de 40 g, 30% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (0,440 g, 39%) como um óleo marrom claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 1,19 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1,45 - 1,98 (m, 8 H), 2,25 - 2,42 (m, 2 H), 4,02 - 4,18 (m, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,91 (t, *J*=6,8 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 3 H).

A uma solução de éster etílico do ácido 2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (0,440 g, 1,11 mol) em tetraidrofurano:água (1 :1, 10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio monoidratado (0,140 g 3,34 mmol). A mistura foi agitada em temperatura ambiente por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e lavada com éter dietílico e a fração de éter dietílico descartada. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH <2), e extraída com acetato de etila (2 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido 2-[4-(2,6- diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico, (0,358 g, 88%) como um sólido

amarelo: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 1,64 (s. l., 8 H), 2,34 (dd, *J*=22,6, 6,9 Hz, 2 H), 4,23 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,31 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,84 (t, *J*=6,9 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 7,26 - 7,55 (m, 3 H), 13,05 (s. l., 1 H).

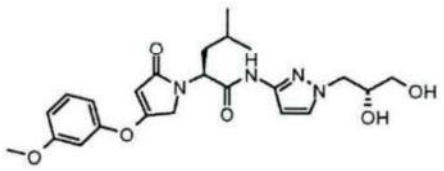
A uma solução de ácido 2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propiônico (0,264 g, 0,71 mmol) em *N,N*-dimetilformamida anidra (6 mL) foram adicionados 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49 0,170 g, 0,86 mmol), e hexafluorfosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamino)fosfônio (0,470 g, 1,06 mmol). A esta mistura foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,282 g, 2,18 mmol) e a mistura resultante agitada em temperatura ambiente durante a noite. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. Os solventes foram evaporados e o resíduo foi purificado por cromatografia flash AnaLogix (coluna flash Supelco de 23 g, 50% até 60% de acetato de etila/hexanos) o que proporcionou 2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)- 1H-pirazol-3-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propionamida (0,330 g, 84%) como um óleo marrom claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 1,46 - 2,02 (m, 8 H), 2,04 - 2,47 (m, 2 H), 3,73 (dd, *J*=8,4, 6,0 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06 - 4,20 (m, 2 H), 4,28 - 4,39 (m, 2 H), 4,53 (d, *J*=18,7 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 5,09 (dd, *J*=9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,44

(d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,28 - 7,49 (m, 3 H), 7,61 (s, 1 H), 10,84 (s, 1 H).

Uma solução de 2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 -((R)-2,2- dimetil- [1,3] dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propionamida (0,330 g, 0,60 mmol) em metanol (6 mL) foi tratada com ácido *p*-toluenossulfônico (0,017 g, 0,09 mmol). A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante a noite. Os solventes foram removidos sob vácuo e acetato de etila foi adicionado ao resíduo. A mistura resultante foi lavada com bicarbonato de sódio saturado, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada o que proporcionou 2-[4-(2,6-diflúor- fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 -((R)-2,3-di-hidróxi-propil)- 1H-pirazol-3-il] -3- (1-flúor-ciclopentil)-propionamida (0,260 g, 87%) como um sólido amarelo claro: ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 1,51 - 1,96 (m, 8 H), 2,10 - 2,43 (m, 2 H), 3,22 - 3,32 (m, 2 H), 3,69 - 3,94 (m, 2 H), 4,09 (dd, *J*=13,3, 3,3 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,53 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,3 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 5,05 - 5,13 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,29 - 7,50 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H) HR-ES-MS m/z calculada para $C_{24}H_{27}F_3N_4O_5$ $[M+H]^+$, 509,2007 observado 509,2009.

EXEMPLO 160

[1- ((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de 3-metoxifenol (5,00 g, 40,28 mmol) e etil-2-butinoato (9,04 g, 80,55 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6,13 g, 40,28 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 130°C por 2 h. Na completude da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, solução de hidróxido de sódio aquoso a 5%, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 3-(3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (3,74 g, 39%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{13}H_{16}O_4$ $[M]^+$ 236, observada 237 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 3-(3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (3,74 g, 15,85 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N- bromosuccinimida (3,10g, 17,43 mmol) e peróxido de benzoila (0,41 g, 1,27 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada sob refluxo por 5 h. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash

ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 4-bromo-3-(3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,95 g, 99%) como um óleo vermelho: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{13}H_{15}BrO_4$ $[M]^+$ 314, observada 315 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico de (L)-leucina (3,15 g, 17,34 mmol) dissolvido em acetonitrila (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (2,29 g, 17,73 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*- di-isopropiletilamina (2,29 g, 17,73 mmol) e acetonitrila (25 mL) e aquecida até 80°C momento em que o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,95 g, 15,76 mmol) em acetonitrila (25 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanoico (3,50 g, 67%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observada 334 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-

il]-4- metil-pentanoico (3,50 g, 10,51 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) e água (8 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,53 g, 12,60 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanoico (2.78 g, 83%) como um sólido esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{17}H_{21}NO_5$ $[M]^+$ 319, observada $[M+H]^+$ 320.

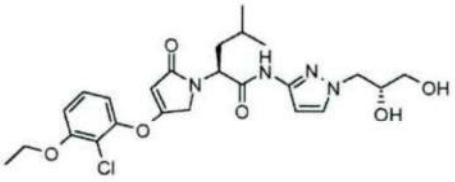
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil- pentanoico (300 mg, 0,94 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (161 mg, 1,03 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 0,99 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 225 mg, 1,13 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 20% até 100% de acetato de etila/hexanos)

para proporcionar, [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanoico (274 mg, 59%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observada $[M+H]^+$ 499.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil- pentanoico (270 mg, 0,54 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar, [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanoico (207 mg, 83%) como um sólido branco: LR- ES-MS m/z calculada para $C_{23}H_{30}N_4O_6$ $[M]^+$ 458, observado 459 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,37 - 1,67 (m, 2 H), 1,67 - 1,83 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,17 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,81 - 4,91 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,92 (m, 3 H), 7,32 - 7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 161

[1-((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-3-ETÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de 2-cloro-3-etoxifenol (5,55 g, 32,27 mmols) e etil-2-butinoato (7,24 g, 64,53 mmols) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (4,91 g, 32,27 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 130°C por 2 h. Na completude da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, solução de hidróxido de sódio aquoso a 5%, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 3-(2- cloro-3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,91 g, 54%) como um óleo incolor: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{14}H_{17}ClO_4$ $[M]^+$ 284, observada $[M+H]^+$ 285.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 3-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,91 g, 17,26 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (50 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N*-bromosuccinimida (3,38g, 18,98 mmol) e peróxido de benzoila (0,45 g, 1,38

mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada sob refluxo por 6 h. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrada a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 4- bromo-3-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (6,30 g, 99%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{14}H_{16}BrClO_4$ $[M]^+$ 362, observada $[M+H]^+$ 363.

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico de (L)-leucina (3,47 g, 17,38 mmol) dissolvido em acetonitrila (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (2,50 g, 19,55 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*- di-isopropiletilamina (2,50 g, 19,55 mmol) e acetonitrila (25 mL) e aquecida até 80°C momento em que éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (6,30 g, 17,38 mmol) em acetonitrila (25 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; (30% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster metílico do ácido

(S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (4,10 g, 62%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{19}H_{24}ClNO_5$ $[M]^+$ 381, observada $[M+H]^+$ 382.

A uma mistura em agitação de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1- il]-4-metil-pentanoico (4,10 g, 10,75 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) e água (8 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,54 g, 12,90 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanoico (3,45 g, 87%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{22}ClNO_5$ $[M]^+$ 367, observada $[M+H]^+$ 368.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,82 mmol) em diclorometano (15 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (140 mg, 0,90 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (116 mg, 0,86 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 193 mg, 0,98 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com

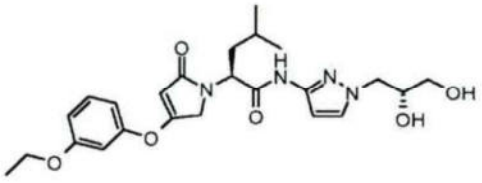
diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g; 0% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (260 mg, 58%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{27}H_{35}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 546, observada $[M+H]^+$ 547.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1 H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanoico (260 mg, 0,48 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso 2N (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar, [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanoico (178 mg, 74%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{24}H_{31}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 506, observada $[M+H]^+$ 507; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,37 (t, *J*=6,9 Hz, 3 H), 1,40 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,66 (m, 1 H), 1,67 - 1,83 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,00 - 4,25 (m, 4

H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,39 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 162

[1- ((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de 3-etoxifenol (5,00 g, 36,19 mmol) e etil-2-butinoato (8,12 g, 72,38 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionada 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (5.50 g, 36,19 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 130^{0}C por 2 h. Na completude da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, solução de hidróxido de sódio aquoso a 5%, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 3-(3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (2,86 g, 32%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{14}H_{18}O_4$ $[M]^+$ 250, observada 251 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 3-(3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (2,86 g, 11,44 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N- bromosuccinimida (2,24g, 12,58 mmol) e peróxido de benzoila (0,30 g, 0,92 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada sob refluxo por 16 h. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrada a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 4- bromo-3-(3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,36 g, 99%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculada para Ci4HnBrO4 $[M]^+$ 328, observada 329 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico de (L)-leucina (2.66 g, 14.62 mmol) dissolvido em acetonitrila (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (1,93 g, 15,00 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*- di-isopropiletilamina (1,93 g, 15,00 mmol) e acetonitrila (25 mL) e aquecida até 80°C momento em que o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(3-etóxi-fenóxi)-but-2-enoico (4,36 g, 13,29 mmol) em acetonitrila (25 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução

saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 80g; 0% até 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (3,11 g, 67%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{19}H_{25}NO_5$ $[M]^+$ 347, observada 348 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (3,11 g, 8,96 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) e água (8 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,45 g, 10,76 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (2.60 g, 87%) como um sólido marrom: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{23}NO_5$ $[M]^+$ 333, observada 334 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanoico (300 mg, 0,90 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (154 mg, 0,99 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (128 mg, 0,96 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-

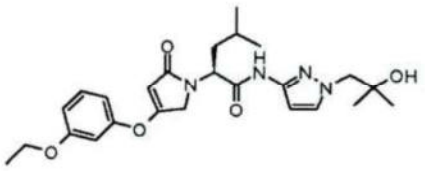
ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 213 mg, 1,08 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 20% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4- metil-pentanoico (268 mg, 58%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{27}H_{36}N_4O_6$ $[M]^+$ 512, observada 513 $[M+H]^+$.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil- pentanoico (265 mg, 0,52 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso 2N (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (200 mg, 82%) como um sólido branco: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{24}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 472, observada 473 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6.4 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,4 Hz, 3 H), 1,31 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H), 1,39 - 1,65 (m, 2

H), 1,64 - 1,82 (m, 1 H), 3,20 - 3,41 (m, 2 H), 3,71 - 3,92 (m, 2 H), 3,96 - 4,12 (m, 3 H), 4,16 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, *J*=18,3 Hz, 1 H), 4,80 - 4,93 (m, 2 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,87 (s, 2 H), 7,36 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 163

[1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO

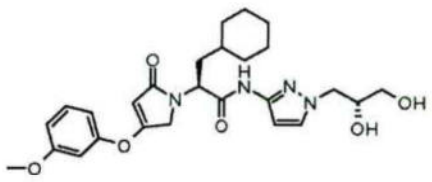


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado conforme o Exemplo 162, 300 mg, 0,90 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (154 mg, 0,99 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (128 mg, 0,95 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Pat. U.S. US2008021032 Exemplo 80, 168 mg, 1,08 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por

cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; (20% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1- il]-4-metil-pentanoico (217 mg, 51%) como um pó amarelo: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{25}H_{34}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 470, observada 471; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,04 (s. l., 3 H), 1,06 (s. l., 3 H), 1,31 (t, *J*=6,8 Hz, 3 H), 1,38 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (q, *J*=6,8 Hz, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 6,78 - 6,92 (m, 3 H), 7,35 (t, *J*=8,3 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 164

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-((R)-2,3-DIHIRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-propiônico (preparado conforme o Exemplo 210, 300 mg, 0,84 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (143 mg, 0,92 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (120 mg, 0,88 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h seguida pela adição de 1-

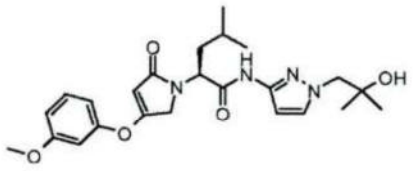
((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 200 mg, 1,00 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de amônio, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g; 0% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)- 1H-pirazol-3 -il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-propionamida (202 mg, 45%) como um óleo claro: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{29}H_{38}N_4O_6$ $[M]^+$ 538, observada 539 $[M+H]^+$.

Uma solução de (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-propionamida (200 mg, 0,37 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a (S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihiróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi- fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-propionamida (145 mg, 78%) como um sólido branco: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{26}H_{34}N_4O_6$ $[M]^+$ 498, observada 499 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6 δ ppm 0,83 - 1,03 (m, 2 H), 1,03 - 1,29

(m, 4 H), 1,51 - 1,83 (m, 7 H), 3,19 - 3,32 (m, 2 H), 3,77 (s, 4 H), 3,81 - 3,93 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,7, 3,8 Hz, 1 H), 4,16 (d, *J*=18,4 Hz, I H), 4,55 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,4 Hz, 1 H), 4,84 - 4,92 (m, 2 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,86 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,89 (s, 2 H), 7,30 - 7,46 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, I H), 10,74 (s, I H).

EXEMPLO 165

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO

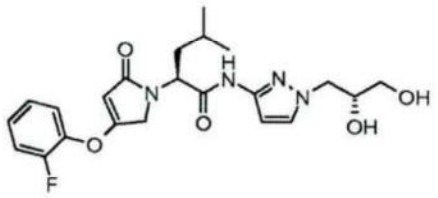


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado conforme o Exemplo 160, 300 mg, 0,94 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (161 mg, 1,03 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (135 mg, 0,99 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Pat. U.S. US2008021032 Exemplo 80, 175 mg, 1,13 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi

purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 10% metanol/diclorometano) para proporcionar a [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3 -il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (340 mg, 79%) como um pó marrom claro: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{24}H_{32}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 456, observada 457; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,04 (s. l., 3 H), 1,06 (s. l., 3 H), 1,39 - 1,64 (m, 2 H), 1,67 - 1,82 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,84 - 4,93 (m, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 6,44 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,83 - 6,91 (m, 3 H), 7,37 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, I H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 166

[1-((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de 2-fluorfenol (5,00 g, 44,60 mmol) e etil-2-butinoato (10,0g, 89,20 mmol) em tetraidrofurano (50 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (6,79 g, 44,60 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 130°C por 2 h. Na completude da reação o tetraidrofurano foi removido a

vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, solução de hidróxido de sódio aquoso a 5%, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 3-(2-flúor-fenóxi)-but-2-enoico (5.86 g, 59%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{12}H_{13}FO_3$ $[M]^+$ 224, observada 225 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 3-(2-flúor-fenóxi)-but-2-enoico (5,85 g, 26,12 mmols) dissolvido em tetracloreto de carbono (40 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N-bromosuccinimida (5,11 g, 28,73 mmols) e peróxido de benzoila (0,68 g, 2,09 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a refluxo por 16 h. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrada a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-flúor-fenóxi)-but-2-enoico (6,45 g, 82%) como um óleo amarelo: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{12}H_{12}BrFO_3$ $[M]^+$ 302, observada 303 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico de (L)-leucina (1,32 g, 7.28 mmol) dissolvido em acetonitrila (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,96 g, 7,45 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60^0C por

1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*-di-isopropiletilamina (0,96 g, 7,45 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida até 80°C momento em que o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-flúor-fenóxi)-but-2-enoico (2,00 g, 6,62 mmols) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, a solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,25 g, 59%) como um óleo vermelho: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{17}H_{20}FNO_4$ $[M]^+$ 321, observada 322 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,25 g, 3,89 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) e água (5 mL) foi adicionada hidróxido de lítio (0,20 g, 4,67 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido (S)-2-[4-(2-flúor-

fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (1,05 g, 88%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{16}H_{18}FNO_4[M]^+$ 307, observada 308 $[M+H]^+$.

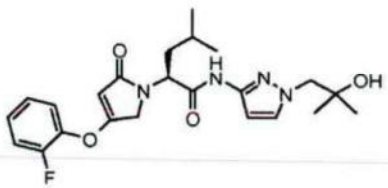
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (400 mg, 1,30 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (220 mg, 1,43 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (185 mg, 1,36 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 2 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 308 mg, 1,56 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g; 0% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a [1-((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (362 mg, 57%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{25}H_{31}FN_4O_5$ $[M]^+$ 486, observada 487 $[M+H]^+$.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (362 mg, 0,74 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução 2N de ácido clorídrico aquoso (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 4 h. A mistura de reação foi

diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (250 mg, 75%) como um sólido branco: LR-ES- MS m/z calculada para $C_{22}H_{27}FN_4O_5$ $[M]^+$ 446, observada 447 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,5 Hz, 3 H), 1,37 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,66 (m, 1 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 3,19 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 4,86 - 4,92 (m, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,51 (m, 4 H), 7,53 (s, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 167

[1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO

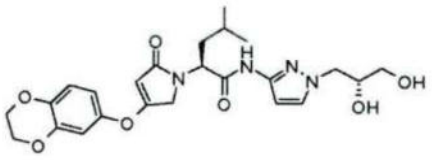


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (preparado conforme o Exemplo 166, 200 mg, 0,65 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (110 mg, 0,72 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol

(93 mg, 0,68 mmol). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 1 h seguida pela adição de 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Pat. U.S. US2008021032 Exemplo 80, 121 mg, 0,78 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 10% metanol/diclorometano) para proporcionar a [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3 -il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (177 mg, 74%) como um pó amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{23}H_{29}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 444, observada 445; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,05 (s. l., 3 H), 1,06 (s. l., 3 H), 1,37 - 1,65 (m, 2 H), 1,69 - 1,84 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,22 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,87 - 4,93 (m, 1 H), 6,44 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,25 - 7,52 (m, 4 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 168

[1- ((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de 2,3-di-hidro-1,4-benzodioxin-6-ol (1,00 g, 6.58 mmol) e etil-2-butinoato (1,48, 13,16 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi adicionado 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,0 g, 6,58 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 130°C por 2 h. Na completude da reação o tetraidrofurano foi removido a vácuo e o resíduo redissolvido em diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, solução de hidróxido de sódio aquoso a 5%, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-but-2-enoico (0,58 g, 33%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{14}H_{16}O_5$ $[M]^+$ 264, observada 265 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-but-2-enoico (0,58 g, 2,20 mmol) dissolvido em tetracloreto de carbono (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N-bromosuccinimida (0,43 g, 2,42 mmol) e peróxido de benzoila (0,057 g, 0,0002 mol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada sob refluxo por 16 h. A mistura de reação foi em seguida colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado

por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-but-2-enoico (0,69 g, 92%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{14}H_{15}BrO_5$ $[M]^+$ 342, observada 343 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de cloreto de éster metílico de (L)-leucina (0,40 g, 2,22 mmol) dissolvido em acetonitrila (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,30 g, 2,72 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 60°C por 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com *N,N*-di-isopropiletilamina (0,29 g, 2,72 mmol) e acetonitrila (20 mL) e aquecida até 80°C momento em que o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-(but-2-enoico (69 g, 2,02 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 20% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,38g, 52%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{19}H_{23}NO_6$ $[M]^+$ 361, observada 362 $[M+H]^+$.

A uma mistura agitada magneticamente de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,38 g, 1,05 mmols) em tetraidrofurano (152 mL) e água (4 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,05 g, 1,05 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (0,22 g, 60%) como um sólido esbranquiçado: LR- ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{21}NO_6$ $[M]^+$ 347, observada 348 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (215 mg, 0,62 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (106 mg, 0,68 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (92 mg, 0,68 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 146 mg, 0,74 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de amônio, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna

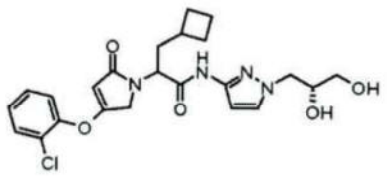
flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 20% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a [1-((R)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro- benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol- 1 -il]-4-metil-pentanoico (225 mg, 69%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{27}H_{34}N_4O_7$ $[M]^+$ 526, observada 527 $[M+H]^+$.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (225 mg, 0,43 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso a 2N (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-di-hidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoico (170 mg, 82%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{24}H_{30}N_4O_7$ $[M]^+$ 486, observada 487 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 0,89 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 0,93 (d, *J*=6,6 Hz, 3 H), 1,45 (s. l., 1 H), 1,50 - 1,63 (m, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J*=13,3, 7,2 Hz, 1 H), 3,98 - 4,18 (m, 2 H), 4,25 (s, 4 H), 4,51 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,86 (dd, *J*=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 6,76 (dd, *J*=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 6,84 (d, *J*=2,7

Hz, 1 H), 6,92 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 169

2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOBUTIL-N-[1-((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma mistura em agitação de éster etílico de N-(difenilmetileno)-glicina (4,00 g, 14,96 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 0°C foi adicionado t-butóxido de potássio (1,85 g, 16,46 mmol) porção a porção. Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 0°C por 15 min seguida pela adição de bromometil-ciclobutano (2,45 g, 16,46 mmol). A mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 3 h. Na completude da reação a mistura foi vertida em acetato de etila e lavada com a solução saturada de cloreto de amônio, água e uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-3-ciclobutil-propiônico (3,06 g, 61%) como um óleo amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{22}H_{25}NO_2$ $[M]^+$ 335, observada 336 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-3-ciclobutil-propiônico (3,06 g,

9,13 mmol) em éter metil t-butílico (15 mL) foi adicionada a solução de ácido clorídrico aquoso 1N (18 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 h. Na completude da reação a mistura foi vertida em água e éter metil t-butílico. As frações foram separadas e a fração orgânica descartada. À fração aquosa foi adicionado bicarbonato de sódio sólido (3,07 g, 36,54 mmols) e a mistura de reação agitada a 25°C por 1 h. A mistura de reação foi em seguida vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi lavada duas vezes com éter dietílico. As frações orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida secas sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido, éster etílico do ácido 2-amino-3-ciclobutil-propiônico (1,15 g, 74%) foi um óleo incolor claro e usado sem purificação adicional: LR-ES-MS m/z calculada para $C_9H_{17}NO_2$ $[M]^+$ 171, observada 172 $[M+H]^+$

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-amino-3-ciclobutil-propiônico (1,15 g, 6,73 mmols) dissolvido em acetonitrila (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*- di-isopropiletilamina (1,03 g, 7,96 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi aquecida a 80°C momento em que éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enoico (preparado conforme o Exemplo 61, 1,95 g, 6,12 mmols) em acetonitrila (20 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada durante a noite. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco

sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (1,51 g, 68%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{19}H_{22}ClNO_4$ $[M]^+$ 363, observada 364 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (1,51 g, 4,15 mmols) em tetraidrofurano (15 mL) e água (5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,21 g, 4,98 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (1,13 g, 98%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{20}ClNO_4$ $[M]^+$ 349, observada 350 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (1130 mg, 3,23 mmols) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (555 mg, 3,56 mmols), 1-hidroxibenzotriazol (460 mg, 3,39 mmols) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 765 mg, 3,88 mmols). A

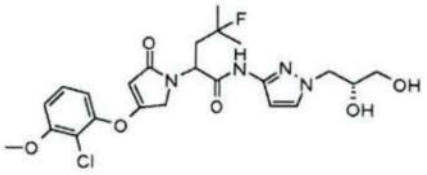
mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico 2N, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 40 g; 0% até 100% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar a [1-((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-il-metil)- 1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (720 mg, 42%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{26}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 514, observada 515 $[M+H]^+$.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-propiônico (720 mg, 1,39 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso a 2N (15 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 3 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (580 mg, 87%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{23}H_{27}ClN_4O_6$ $[M]^+$ 474, observada 475 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d6) δ ppm 1,56 - 1,95 (m, 7 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,18 (s. l., 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,95 (m, 2 H), 3,97 - 4,14 (m, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1

H), 4,57 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (s. l., 2 H), 4,78 (s. l., 1 H), 4,95 (d, J=4,5 Hz, 1 H), 6,41 (s. l., 1 H), 7,31 - 7,57 (m, 4 H), 7,65 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 10,75 (s. l., 1 H).

EXEMPLO 170

[1-((R)-2,3-DI-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-3-METOXIFENÓXI)-2-OXO-2,5-DI-HIDRO-PIRROL-1-IL]-4-FLÚOR-4-METIL-PENTANOICO



A uma mistura em agitação de óxido de isobutileno (5,00 g, 69,4 mmol) em éter metil t-butílico (50 mL) a -10°C foi adicionado complexo de fluoreto de hidrogênio piridina (4 mL, 138,9 mmols, solução a 70%) vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 16 h. Na completude da reação a mistura foi vertida em água e as frações separadas. A fração orgânica foi neutralizada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio e em seguida lavada com uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido, 2-flúor-2-metil-propan-1-ol (2,56 g, 40%) como um óleo incolor claro foi usado sem purificação adicional.

A uma mistura em agitação de 2-flúor-2-metil-propan-1-ol (2,56 g, 27,83 mmol) em éter metil t-butílico (15 mL) a -10°C foi adicionada trietilamina (3,1 g, 30,61 mmol) e anidrido de trifluormetano sulfônico (8,64 g, 30,61 mmol).

Após a adição estar completa a mistura de reação foi agitada a 0°C por 2 h. Na completude da reação a mistura foi diluída com éter metil t-butílico e vertida sobre gelo e em seguida tratada com solução 1N de ácido clorídrico aquoso. As frações foram separadas e a fração orgânica foi lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. A mistura foi filtrada e evaporada para proporcionar o éster 2-flúor-2-metil- propílico do ácido triflúor-metanossulfônico (4,23 g, 68%) como um óleo vermelho e foi usado sem purificação adicional.

A uma mistura em agitação de éster etílico de N-(difenilmetileno)-glicina (4,55 g, 17,06 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (20 mL) a 0°C foi adicionada t-butóxido de potássio (2,10 g, 18,75 mmol) porção a porção. Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 0°C por 15 min seguida pela adição de éster 2-flúor-2-metil-propílico do ácido triflúor-metanossulfônico (4,20 g, 18,75 mmol). A mistura de reação foi aquecida a temperatura ambiente e agitada por 3 h. Na completude da reação a mistura foi vertida em éter metil t-butílico e lavada com uma solução saturada de cloreto de amônio, água e uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida seca sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 120 g; 0% até 50% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar o éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-4-flúor-4-metil-pentanoico (2,00 g, 34%) um óleo amarelo claro: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{21}H_{25}FNO_2$ $[M]^+$ 342, observada 343 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-(benzidrilideno-amino)-4-flúor-4-metil-pentanoico (2,00 g, 5,90 mmol) em éter metil t-butílico (10 mL) foi adicionada uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (12 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 16 h. Na completude da reação a mistura foi vertida em água e éter metil t-butílico. As frações foram separadas e a fração orgânica descartada. À fração aquosa foi adicionado bicarbonato de sódio sólido (3,07 g, 36,54 mmols) e a mistura de reação agitada a 25°C por 1 h. A mistura de reação foi em seguida vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi lavada duas vezes com éter dietílico. As frações orgânicas combinadas são lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio e em seguida secas sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido, éster etílico do ácido 2-amino-4-flúor-4-metil-pentanoico (0,66 g, 63%) foi um óleo incolor claro e usado sem purificação adicional. LR-ES-MS m/z calculada para $C_8H_{16}FNO_2$ $[M]^+$ 177, observada 178 $[M+H]^+$.

A uma mistura em agitação de éster etílico do ácido 2-amino-4-flúor-4-metil-pentanoico (0,66 g, 3,73 mmols) dissolvido em acetonitrila (15 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada *N,N*-di-isopropiletilamina (0,57 g, 4,40 mmol). Após a adição estar completa a mistura foi aquecida até 80°C momento em que o éster etílico do ácido 4-bromo-3-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-but-2-enoico (preparado conforme o Exemplo 48, 1,18 g, 3,40 mmols) em acetonitrila (15 mL) foi adicionado vagarosamente. Após a adição estar completa a mistura de reação foi aquecida até 100°C e agitada por 48 h. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com diclorometano e

lavado com ácido clorídrico 2N, uma solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seco sobre sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep 40 g; 0% até 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar, éster etílico do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5- di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (0,78 g, 57%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{19}H_{23}ClFNO_5$ $[M]^+$ 399, observada 400 $[M+H]^+$.

A uma mistura agitada magneticamente de éster etílico do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (775 mg, 1,94 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) e água (5 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (98 mg, 2,33 mmols). Após a adição estar completa a mistura foi agitada a 25°C por 2 h. A mistura de reação foi vertida em água e éter dietílico e as frações separadas. A fração aquosa foi tornada ácida com ácido clorídrico 2N e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações combinadas de acetato de etila foram lavadas com uma solução saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar o ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5- di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (537 mg, 75%) como um sólido marrom claro: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{17}H_{19}ClFNO_5$ $[M]^+$ 371, observada 372 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (300 mg, 0,81 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (138

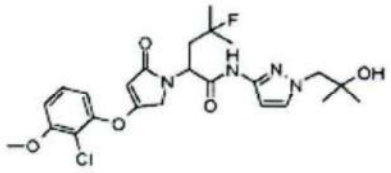
mg, 0,90 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (115 mg, 0,86 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada conforme o Exemplo 49, 191 mg, 0,97 mmol). A mistura de reação foi agitada por 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura de reação foi diluída com diclorometano, lavada com solução saturada de cloreto de amônio, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por cromatografia flash ISCO (coluna flash Teledyne Isco RediSep de 12 g; 0% até 10% metanol/dicloro metano) para proporcionar a [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (390 mg, 88%) como um sólido esbranquiçado: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{26}H_{32}ClFN_4O_6$ $[M]^+$ 550, observada 551 $[M+H]^+$.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1 -il]-4-flúor- 4-metil-pentanoico (390 mg, 0,71 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquoso a 2N (10 mL). A mistura de reação foi agitada a 25°C por 4 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução saturada de bicarbonato de sódio, uma solução saturada de cloreto de sódio e seca sobre sulfato de magnésio. A fração orgânica foi concentrada para proporcionar a [1-((R)-2,3-di-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-di-hidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanoico (300 mg, 83%) como um

sólido branco: LR-ES-MS m/z calculada para $C_{23}H_{28}ClFN_4O_6$ $[M]^+$ 510, observada 511 $[M+H]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-J6) δ ppm 1,27,1,32 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,36,1,39 (2 x d, *J*=3,0 Hz, 3 H), 1,99 - 2,34 (m, 2 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,89 (m, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 4,09 (dd, *J*=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,26 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,37 - 4,58 (m, 1 H), 4,71 (t, *J*=5,6 Hz, 1 H), 4,77,4,80 (2 x s, 1 H), 4,94 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,08 (dd, *J*=9,5, 4,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,00,7,06 (2 x d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, *J*=8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 10,68,10,79 (2 x s, 1 H).

EXEMPLO 171

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-3-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-FLUORO-4-METIL-PENTANÓICO

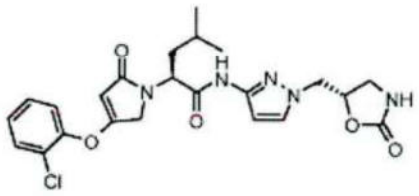


Uma solução de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-fluoro-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 170, 200 mg, 0,54 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (92 mg, 0,59 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (76 mg, 0,57 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente U.S. US2008021032 Exemplo 80, 100 mg, 0,65 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio e em seguida diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada,

uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para proporcionar [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-fluoro-4-metil-pentanóico (156 mg, 57%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{30}ClFN_4O_5$ $[M]^+$ 508, observado 509 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,19,1,32 (2 x d, J=3,0 Hz, 3 H), 1,26,1,39 (2 x d, J=3,0 Hz, 3 H), 1,96 - 2,33 (m, 2 H), 3,90 (br. s., 5 H), 4,25 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,52 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,77,4,80 (2 x s, 1 H), 5,01,5,10 (2 x dd, J=9,8, 4,4 Hz, 1 H), 6,44 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,00,7,06 (2 x d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,13 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,41 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 10,71,10,82 (2 x s, 1 H).

EXEMPLO 172

[1-((S)-2-OXO-OXAZOLIDINA-5-ILMETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no Exemplo 5, 5,00 g, 44,25 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi tratada com carbonato de potássio (7,94 g, 57,52 mmol) e tosilato de (S)-glicidol (12,12 g, 53,10 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 2 h a 90°C sob

nitrogênio e em seguida vertida em acetato de etila, lavada com água e uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 330 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanos) para proporcionar 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetil-H-pirazol (3,40 g, 45%) como um óleo amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_7N_3O_3$ $[M]^+$ 169, observado 170 $[M+H]^+$.

Uma solução de 3-nitro-1-(R)-1-oxiranilmetila-H-pirazol (3,40 g, 20,12 mmol) em acetona (25 mL) e água (25 mL) foi tratada com azida de sódio (3,92 g, 60,35 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 2 h em refluxo. A acetona foi removida sob pressão reduzida e a mistura foi vertida em diclorometano. As camadas foram separadas e a camada orgânica lavada com água e uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 120 g; 0% a 70% de acetato de etila/hexano) para proporcionar (R)-1-azido-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (2,75g, 64%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_8N_6O_3$ $[M]^+$ 212, observado 213 $[M+H]^+$.

Para uma solução refluxante do (R)-1-azido-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (2,75 g, 13,00 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,33 g, 8,70 mmol) e metanol (1 mL) em gotas. A mistura reacional foi agitada durante 24 h em refluxo. A mistura reacional foi resfriada em temperatura ambiente e tratada com ácido clorídrico aquoso a 1N (10 mL). A mistura reacional foi

então tornada básica pela adição de hidróxido de sódio a 2N (10 mL) e vertida em acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com diclorometano quatro vezes. As frações orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada e secadas por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, (S)-1-amino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,65g, 27%) como um sólido amarelo foi usado sem purificação adicional: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_{10}N_4O_3$ $[M]^+$ 186, observado 187 $[M+H]^+$.

Para uma solução de (S)-1-amino-3-(3-nitro-pirazol-1-il)-propan-2-ol (0,65g, 3,49 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionado carbonato de di-2-piridila (0,76 g, 3,49 mmol). A mistura reacional foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h e em seguida diluída com diclorometano. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para proporcionar (S)-5-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-2-ona (0,36 g, 49%) como um óleo incolor claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_7H_8N_4O_4$ $[M]^+$ 212, observado 213 $[M+H]^+$.

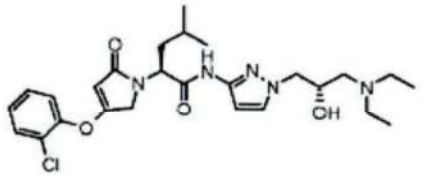
Em uma garrafa de agitador de Parr foi colocado (S)-5-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-2-ona (364 mg, 1,72 mmol), 10% de paládio em carbono (200 mg) e etanol (25 mL). A garrafa foi colocada no agitador de Parr a 344,737 kpa de pressão de hidrogênio durante 4 h. A reação foi então filtrada por uma almofada Celite e lavada com etanol e concentrada a vácuo para proporcionar (S)-5-(3-amino-pirazol-

1-ilmetil)-oxazolidina-2-ona (3,60 mg, 91%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_7H_{10}N_4O_2$ $[M]^+$ 182, observado 183 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 425 mg, 1,30 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com sal de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (275 mg, 1,45 mmol), 1- hidroxibenzotriazol (195 mg, 1,45 mmol) e (S)-5-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-2-ona (285 mg, 1,57 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio e em seguida diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 10% metanol/diclorometano) para proporcionar [1-((S)-2-oxo-oxazolidina-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (370 mg, 58%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{26}ClN_5O_5$ $[M]^+$ 487, observado 488 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,66 (m, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 3,28 (dd, J=8,8, 6,0 Hz, 1H), 3,55 (t, J=8,9 Hz, 1H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1H), 4,27 (d, J=5,1 Hz, 2 H), 4,61 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,80-4,95 (m, 2 H), 6,47 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,37 (td, J=7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1 H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,61 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1H), 10,85 (s, 1H).

EXEMPLO 173

[1-(S)-3-DIETILAMINO-2-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

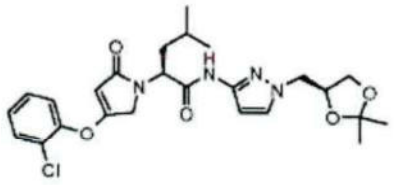


Uma solução de [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 66, 500 mg, 1,08 mmol) em diclorometano (15 mL) foi tratada com N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2,16 mmol) e 4-(dimetilamino)piridina (132 mg, 1,08 mmol). Cloreto de *p*-toluenossulfonila (230 mg, 1,19 mmol) dissolvido em diclorometano (10 mL) foi adicionado lentamente à mistura reacional. A mistura reacional foi agitada durante 16 h em temperatura ambiente. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e em seguida diluída com acetato de etila (60 mL), lavada com ácido clorídrico aquoso a 1N, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 30% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, éster de (R)-3-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-2-hidróxi-propila de ácido tolueno-4-sulfônico (150 mg, 23%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{29}H_{33}ClN_4O_7S$ $[M]^+$ 616, $[M+H]^+$ observado 617.

Uma solução de (R)-3-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-2-hidróxi-propiléster de ácido tolueno-4-sulfônico (150 mg, 0,24 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com dietilamina (180 mg, 2,43 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 3 dias a 40°C. A mistura reacional foi concentrada a vácuo e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para proporcionar, [1-((S)-3-dietilamino-2-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (22 mg, 17%) como um pó branco: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,13 (m, 12 H), 1,47 - 1,69 (m, 1 H), 1,68 - 1,95 (m, 2 H), 2,23 - 2,74 (m, 6 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,88 - 4,09 (m, 3 H), 4,14 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, *J*=18,2 Hz, 1 H), 4,91 (br. s., 2 H), 6,66 (br. s., 1 H), 7,16 - 7,37 (m, 3 H), 7,41 (br. s., 1 H), 7,49 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 8,91 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 174

[1-((S)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de 3-nitro-1H-pirazol (preparada como no Exemplo 5, 2,00 g, 17,70 mmol) em N,N-dimetilformamida (20 mL) foi tratada com carbonato de potássio (3,66 g, 26,55 mmol) e (R)-glicidol (2,62 g, 35,40 mmol). A mistura

reacional foi agitada durante 2 h a 100°C sob nitrogênio. Após conclusão da reação a N,N-dimetilformamida foi removida sob pressão reduzida e o produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 10% de metanol/diclorometano) para proporcionar (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (1,00 g, 30%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_9N_3O_4$ $[M]^+$ 187, observado 188 $[M+H]^+$.

Uma solução de (S)-3-(3-nitro-pirazol-1-il)propano-1,2-diol (1,00 g, 5,35 mmol) em acetona (10 mL) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) e 2,2-dimetoxipropano (3,34 g, 32,09 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 5 h em temperatura ambiente. Após conclusão da reação a mistura foi concentrada em pressão reduzida e em seguida diluída com acetato de etila, lavada com uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexano) para proporcionar 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (0,70 g, 58%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{13}N_3O_4$ $[M]^+$ 227, observado 228 $[M+H]^+$.

Em uma garrafa de agitador de Parr foi colocado 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-3-nitro-1H-pirazol (700 mg, 3,08 mmol), paládio em carbono a 10% (500 mg) e etanol (25 mL). A garrafa foi então colocada no agitador de Parr a 344,737 kPa de pressão de hidrogênio durante 4 h. A reação foi então filtrada através de uma almofada Celite e lavada com etanol e concentrada a vácuo para proporcionar 1-

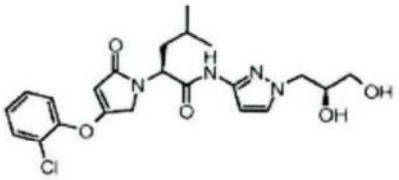
((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (550 mg, 91%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_9H_{15}N_3O_2$ $[M]^+$ 197, observado 198 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada no Exemplo 64, 750 mg, 2,33 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com sal de cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (490 mg, 2,55 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (345 mg, 2,55 mmol) e 1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (550 mg, 2,79 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio e em eguida diluída com diclorometano, lavada com solução de cloreto de amônio saturada, água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar [1-((S)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxalan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3- il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (774 mg, 67%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 502, observado 503 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,36 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,67 (m, 1 H), 1,67 - 1,86 (m, 1 H), 3,73 (dd, J=8,4, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J=8,4, 6,5 Hz, 1 H), 4,06 - 4,15 (m, 2 H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,34 (quin, J=5,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, J=10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,44 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,46 (td, J=7,5, 1,2 Hz, 1 H),

7,52 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,61 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 175

[1-((S)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

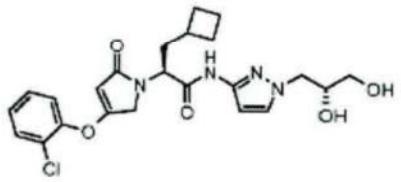


Uma solução de [1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxalan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 174, 750 mg, 1,49 mmol) em tetraidrofurano (10 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (10 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 2 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, [1-((S)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (625 mg, 91%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 462, observado 463 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,35 - 1,50 (m, 1 H), 1,50 - 1,65 (m, 1 H), 1,68 - 1,85 (m, 1 H), 3,19 - 3,41 (m, 2 H), 3,71 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,7, 3,9 Hz, 1 H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (br. s., 2 H), 4,60 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,78

(s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J*=7,5, 1,2 Hz, 1 H), 7,46 (td, J=7,5, 0,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,54 (m, 1 H), 7,54 (d, *J*=I,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,5 Hz, 1 H), 10,**78 (s, 1 H)**.

EXEMPLO 176

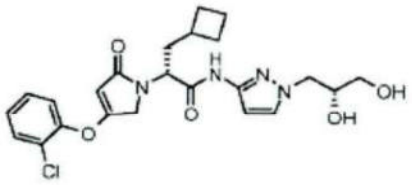
(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOBUTIL-N-[1-((R)-2,3-DIIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A separação dos enantiômeros de 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparados como no Exemplo 169) através da cromatografia líquida super-crítica em uma coluna SFC DIACEL DC, 40% de metanol como modificador de fase móvel proporcionou (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida como um sólido branco. LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 474, $[M+H]^+$ observado 475; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*6) δ ppm 1,55 - 1,96 (m, 7 H), 1,96 - 2,10 (m, 1 H), 2,09 - 2,30 (m, 1 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J*=13,4, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 - 4,76 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,95 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,46 (t, *J*=7,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 1 H), 7,53 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 177

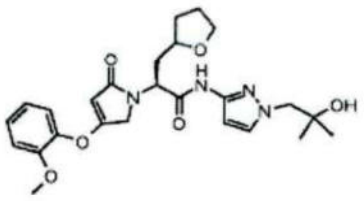
(R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOBUTIL-N-[1-((R)-2,3-DIIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A separação dos enantiômeros de 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparado como no Exemplo 169) através da cromatografia líquida super-crítica em uma coluna SFC DIACEL DC, 40% de metanol como modificador de fase móvel proporcionou (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida como um sólido branco. LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_5$ $[M]^+$ 474, $[M+H]^+$ observado 475; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 - 1,70 (m, 1 H), 1,70 - 1,95 (m, 6 H), 1,95 - 2,11 (m, 1 H), 2,11 - 2,28 (m, 1 H), 3,22 - 3,33 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J=13,3, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J=13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,21 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,57 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,75 (m, 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,94 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J=1, 8 Hz, 1 H), 7,37 (td, J=1,5, 1,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 10,74 (s, 1 H).

EXEMPLO 178

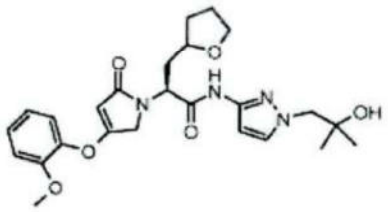
(S)-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDRO-FURANO-2-IL)-PROPIONAMIDA



A separação dos enantiômeros de (S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furano-2-il)-propionamida (preparados como no Exemplo 31) através da cromatografia líquida super-crítica em uma coluna SFC KROMASIL OD, 30% de isopropanol como modificador de fase móvel, proporcionou 1 epímero de (S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furano-2-il)-propionamida como um sólido branco (estereocentro indefinido). LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observado 485 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,06 (br. s., 3 H) 1,51 - 2,14 (m, 6 H) 3,51 - 3,79 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,18 (d, J=18,1 Hz, 1 H) 4,45 (d, J=18,1 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,70 (s, 1 H) 4,83 (dd, J=10,1, 5,3 Hz, 1 H) 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,18 - 7,23 (m, 1 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 179

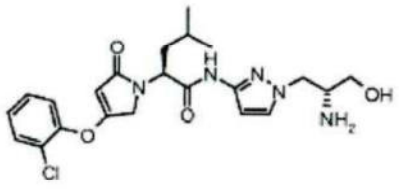
(S)-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(2-METÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-(TETRAIDRO-FURANO-2-IL)-PROPIONAMIDA



A separação do enantiômeros de (S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furano-2-il)-propionamida (preparado como no Exemplo 31) através da cromatografia líquida super-crítica em uma coluna SFC KROMASIL OD, 30% de isopropanol como modificador de fase móvel, proporcionou 1 epímero de (S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(tetraidro-furano-2-il)-propionamida como um sólido branco (estereocentro indefinido). LR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{32}N_4O_6$ $[M]^+$ 484, observado 485 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H) 1,05 (s, 3 H) 1,37 - 1,60 (m, 1 H) 1,66 - 2,09 (m, 5 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 3,67 - 3,79 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,89 (s, 2 H) 4,21 (d, J=18,2 Hz, 1 H) 4,45 (d, J=18,2 Hz, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 4,69 (s, 1 H) 4,79 - 4,91 (m, 1 H) 6,43 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 6,94 - 7,05 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,24 - 7,37 (m, 2 H) 7,53 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 10,69 (s, 1 H).

EXEMPLO 180

[1-((R)-2-AMINO-3-HIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma mistura gelada de éster de t-butila de ácido (S)-4-formila-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (2,00 g, 8,72 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) e isopropanol (15 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (0,99 g, 26,17 mmol). Após adição ter sido completa a mistura foi agitada a 0°C durante 1 h. Após conclusão da reação ácido clorídrico aquoso a 1N (10 mL) foi adicionado lentamente. A mistura foi vertida em água e extraída com acetato de etila (3 x 30 mL). As frações orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada e secadas por sulfato de magnésio. O produto bruto obteve éster de t-butila de ácido (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,88 g, 93%) como um óleo incolor e foi usado sem purificação adicional: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{11}H_{21}NO_4$ $[M]^+$ 231, observado 232 $[M+H]^+$.

A uma mistura agitada de éster de t-butila de ácido (R)-4-hidroximetil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,88 g, 8,14 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (2,10 g, 16,28 mmol), cloreto de p-toluenossulfonila (1,71 g, 8,95 mmol) e 4-dimetilaminopiridina (1,00g, 8,14 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada em temperatura ambiente durante 4 h. Após conclusão da reação o diclorometano foi removido sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com uma solução de ácido clorídrico aquosa a 1N, água, uma solução de bicarbonato de sódio saturada e uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obteve éster de t-butila de ácido (S)-2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil-oxazolidina-3-carboxílico (2,20 g, 92%) como

um óleo incolor e foi usado sem purificação adicional: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{27}NO_6S$ $[M]^+$ 385, observado 386 $[M+H]^+$.

A uma mistura agitada de éster de t-butila de ácido (S)-2,2-dimetil-4-(tolueno-4-sulfoniloximetil-oxazolidina-3-carboxílico (2,20 g, 5,71 mmol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,93 g, 6,73 mmol) e 3-nitro-1H-pirazol (preparado como no Exemplo 5, 0,59 mg, 5,20 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 60°C durante 18 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, foi lavada com água seguido por uma solução de cloreto de sódio saturada e foi secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada, e o produto bruto foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar éster de t-butila de ácido (R)-2,2-dimetil-4-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-3-carboxílico (1,21 g, 65%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{22}N_4O_5$ $[M]^+$ 326, observado 327 $[M+H]^+$.

Em um garrafa de agitador de Parr foi colocado éster de t-butila de ácido (R)-2,2-dimetil-4-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-oxazolidina-3-carboxílico (1,21 g, 3,71 mmol), 10% de paládio em carbono (500 mg) e etanol (25 mL). A garrafa foi então colocada no agitador de Parr a 344,737 kPa de pressão de hidrogênio durante 5 h. A reação foi então filtrada através de uma almofada Celite e lavada com etanol e concentrada a vácuo para proporcionar éster de t-butila de ácido (R)-4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,07 g, 97%) como um óleo amarelo:

LR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{24}N_4O_3$ $[M]^+$ 296, observado 297 $[M+H]^+$.

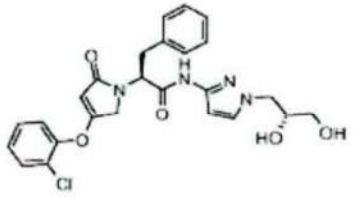
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 0,98 g, 3,01 mmol) em diclorometano (15 mL) foi tratada com sal de cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,64 g, 3,32 mmol), 1-hidrobenzotriazol (0,45 g, 3,32 mmol) e éster de t-butila de ácido (R)-4-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,07 g, 1,57 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio e então diluída com diclorometano, lavada com uma solução de cloreto de amônio saturada, água, uma solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar éster de t-butila de ácido (R)-4-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,00 g, 55%) como um pó branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{30}H_{40}ClN_5O_6$ $[M]^+$ 601, observado 602 $[M+H]^+$.

Gás de ácido clorídrico foi borbulhado em uma solução agitada de éster de t-butila de ácido (R)-4-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxílico (1,00 g, 16,63 mmol) em éter de dietila (20 mL) durante 30 segundos. A mistura reacional foi então agitada em temperatura ambiente durante 30 minutoa nos quais um sólido

branco precipita da solução. O éter de dietila foi decantado e o sólido lavado com três porções de éter de dietila. O produto bruto foi purificado por cromatografia líquida supercrítica em uma coluna DAICEL DC, 25% de metanol, 70 mL/min para proporcionar (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico ácido [1-((R)-2-amino-3-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (362 mg, 47%) como um sólido branco: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{28}ClN_5O_4$ $[M]^+$ 461, observado 462 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, *J*=6,3 Hz, 3 H), 1,34 - 1,85 (m, 5 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,22 (br. s., 2 H), 3,80 (dd, *J*=13,4, 6,9 Hz, 1 H), 4,02 (dd, *J*=13,4, 5,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,61 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,65 - 4,75 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, *J*=9,8, 4,1 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 (br. s., 1 H), 7,65 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 10,79 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 181

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-FENIL-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster de metila de L-fenilalanina (0,45 g, 1,7 mmol) dissolvido em acetonitrilo (10 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,23 g, 2,04 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 110°C durante 1 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com N,N-

diisopropiletilamina (0,23 g, 2,04 mmol) e aquecida a 110°C tempo no qual éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 0,604 g, 1,70 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ter sido completada a mistura reacional foi aquecida a 110°C e agitada durante 16 h. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada. O resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanóico (0,093 g, 15%) como um óleo incolor: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{18}ClNO_4$ $[M]^+$ 371, $[M+H]^+$ observado 372.

A uma mistura agitada magneticamente éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanóico (0,09 g, 0,24 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,012 g, 0,28 mmol) em água (0,5 mL). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura reacional foi vertida em água e éter de dietila e as camadas separadas. A camada aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico a 2N e extraída em duas porções com acetato de etila. As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas por sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanóico (0,064 g, 75%) como

uma goma marrom clara: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{16}ClNO_4$ $[M]^+$ 357, observado 358 $[M+H]^+$.

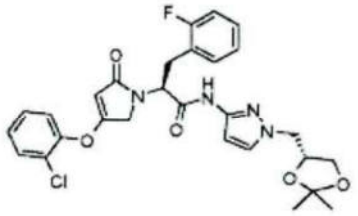
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propanóico (0,064 g, 0,171 mmol) em diclorometano (5 mL) foi tratada com 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,030 g, 0,188 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,025 g, 0,188 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,3 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado como no Exemplo 49, 0,042 mg, 0,206 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 4 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanoo) para proporcionar, [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propiônico (0,010 g, 11%) como uma goma incolor.

Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-propiônico (0,010 g, 0,017 mmol) em tetraidrofurano (1 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (1 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de

sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-fenil-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,007 g, 82%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{27}ClN_4O_6$ $[M+H]^+$ 497,1587, observado 497,1586; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,75 (br. s., 2 H), 3,17 (dd, *J*=14,0, 8,8 Hz, 1 H), 3,39 (dd, *J*=14,0, 6,9 Hz, 1 H), 3,44 - 3,55 (m, 2 H), 3,56 - 3,65 (m, 1 H), 3,95 - 4,10 (m, 2 H), 4,16 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 5,02 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,65 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,17 (dd, *J*=8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,19 - 7,26 (m, 6 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 7,46 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 9,65 (s, 1 H).

EXEMPLO 182

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2-FLUORO-FENIL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster de metila de L-2-fluorofenilalanina (1,75 g, 6,16 mmol) dissolvidao em acetonitrilo (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,40 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 105°C durante 0,5 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,96 g, 7,40 mmol) e aquecida a 105°C tempo no qual éster de etila de ácido (E)-4-

bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 2,01 g, 6,16 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ter sido completada a mistura reacional foi aquecida a 105°C e agitada durante 16 h. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada e diluída com acetonitrilo a 10 mL de volume. A mistura reacional foi então transferida para um recipiente de reação de microonda e aquecida a 150°C no reator de microonda Emrys Optimizer durante 1 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-flouoro-fenil)-propanóico (1,21 g, 50%) como uma goma vermelha alaranjada: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{17}CIFNO_4$ $[M]^+$ 389, $[M+H]^+$ observado 390.

A uma mistura agitada de éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorofenil)-propanóico (1,19 g, 2,90 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,147 g, 3,48 mmol) em água (3 mL). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi vertida em água e éter de dietila e as camadas separadas. A camada aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico a 2N e extraída em duas porções com acetato de etila. As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas

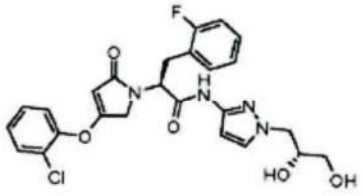
por sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propanóico (0,882 g, 81%) como uma espuma laranja clara: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{15}ClFNO_4$ $[M]^+$ 375, observado 376 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorofenil)-propanóico (0,405 g, 1,03 mmol) em diclorometano (15 mL) foi tratada com cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,178 mg, 1,127 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,153 g, 1,127 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado como no Exemplo 49, 0,252 mg, 1,23 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-fluoro-fenil)-propionamida (0,414 g, 73%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{28}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 555,1807, observado 555,1805. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,24 (s, 3 H), 1,30 (s, 3 H), 3,17 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 3,73 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,94 - 4,05 (m, 1 H), 4,04 - 4,19 (m, 2 H), 4,19 - 4,30 (m, 1 H), 4,30 - 4,40 (m, 1 H), 4,44 - 4,55 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,15 (t,

J=7,8 Hz, 1 H), 6,47 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H), 7,09 - 7,19 (m, 2 H), 7,21 - 7,32 (m, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 7,60 - 7,66 (m, 2 H), 10,85 (s, 1 H).

EXEMPLO 183

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2-FLUOROFENIL)-PROPIONAMIDA

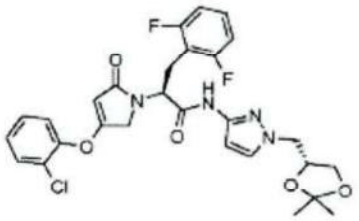


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorofenil)-propiônico (preparada como no Exemplo 182, 0,387 g, 0,669 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (4 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-fluorofenil)-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,260 g, 76%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 515,1495, observado 515,1492; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,15 (d, *J*=7,8 Hz, 2 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 3,85 (dd, *J*=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,08 (dd, *J*=13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,17 - 4,32 (m, 1 H), 4,36 - 4,59 (m, 1

H), 4,63 - 4,76 (m, 2 H), 4,93 (d, *J*=5,1 Hz, 1 H), 5,13 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,42 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 2 H), 7,20 - 7,28 (m, 1 H), 7,30 - 7,47 (m, 4 H), 7,53 (d, *J*=2,1 Hz, 1 H), 7,62 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 184

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[L-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2,6-DIFLUORO-FENIL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster de metil L-2,6-difluorofenilalanina (0,815 g, 3,17 mmol) dissolvido em acetonitrilo (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,4 g, 3,15 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 105°C durante 0,5 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,4 g, 3,15 mmol) e aquecida a 105°C tempo no qual éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 2,01 g, 6,16 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado lentamente. Após a adição ter sido completada a mistura reacional foi aquecida a 105°C e agitada durante 16 h. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, filtrada e concentrada e diluída com acetonitrilo a 10 mL de volume. A mistura reacional foi então transferida para o recipiente de reação de microonda e aquecida a 150°C no reator de microonda Emrys Optimizer durante 2,5 h. A mistura reacional foi

concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para éster de metila de ácido proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-diflouoro-fenil)-propanóico (0,597 g, 51%) como uma goma laranja clara.

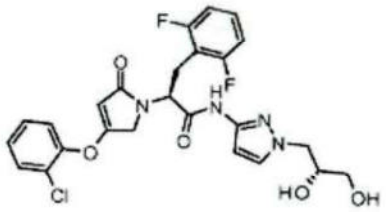
A uma mistura agitada de éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorofenil)-propanóico (0,58 g, 1,36 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,063 g, 1,50 mmol) em água (3 mL). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi vertida em água e éter de dietila e as camadas separadas. A camada aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico a 2N e extraída em duas porções com acetato de etila. As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluoro-fenil)-propanóico (0,594 g, 100%) como um pó laranja claro: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{15}ClF_2NO_4$ $[M]^+$ 393, observado 394 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorofenil)-propanóico (0,587 g, 1,45 mmol) em diclorometano (15 mL) foi tratada com cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,252 mg, 1,59 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,219 g, 1,59 mmol).

A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguida pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,326 mg, 1,59 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 18 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-difiuoro-fenil)-propionamida (0,562 g, 68%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{27}ClF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 573,1714, observado 573,1711; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04 - 3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J=8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, J=8,0 Hz, 2 H), 7,21 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 185

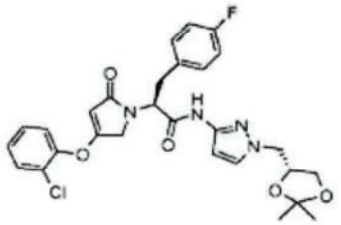
(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2,6-DIFLUOROFENIL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorofenil)-propiônico (preparada como no Exemplo 184, 0,530 g, 0,898 mmol) em tetraidrofurano (6 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (4 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-difluorofenil)-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,417 g, 88%) como pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{23}ClF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 533,1395, observado 533,1395; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,98 - 3,30 (m, 4 H), 3,67 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 (dd, J=13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,07 (dd, J=13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,65 - 4,74 (m, 2 H), 4,93 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 5,06 (t, J=8,5 Hz, 1 H), 6,42 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,02 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 7,22 - 7,38 (m, 2 H), 7,38 - 7,49 (m, 2 H), 7,53 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 186

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(4-FLUORO-FENIL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster de etila de L-4-fluorofenilalanina (0,533 g, 2,13 mmol) dissolvida em acetonitrilo (20 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (0,3 g, 2,3 mmol). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 105°C durante 0,5 h. A reação foi resfriada a 25°C e tratada com N,N-diisopropiletilamina (0,3 g, 2,3 mmol) e aquecida a 105°C tempo no qual éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 0,645 g, 1,94 mmol) em acetonitrilo (10 mL) foi adicionado lentamente. A mistura reacional foi então transferida para um recipiente de reação de microonda e aquecida a 150°C no reator de microonda Emrys Optimizer durante 4 h. A mistura reacional foi concentrada e o resíduo foi diluído com acetato de etila e lavado com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secado por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexanoo) para proporcionar, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-

flouoro-fenil)-propanóico (0,376 g, 48%) como uma goma laranja clara.

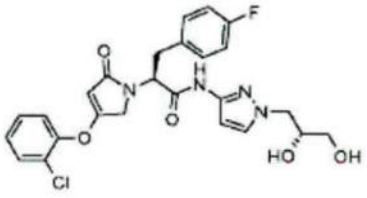
A uma mistura agitada magneticamente de éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propanóico (0,358 g, 0,87 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,042 g, 1 mmol) em água (3 mL). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi vertida em água e éter de dietila e as camadas separadas. A camada aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico a 2N e extraída em duas porções com acetato de etila. As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluoro-fenil)-propanóico (0,267 g, 82%) como uma espuma branca: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{15}ClFNO_4$ $[M]^+$ 375, observado 376 $[M+H]^+$.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propanóico (0,268 g, 0,69 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,121 mg, 0,77 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,105 g, 0,77 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,172 mg, 0,83 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de

sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanoo) para proporcionar, [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propiônico (0,195 g, 50%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{28}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 555,1803, observado 555,1805. (39143-094-1). ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 3,04 - 3,26 (m, 2 H), 3,70 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J=8,8, 6,6 Hz, 1 H), 4,00 - 4,19 (m, 2 H), 4,33 (s, 3 H), 4,70 (s, 1 H), 5,07 (t, J=7,7 Hz, 1 H), 6,45 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,01 (t, J=8,0 Hz, 2 H), 7,21 - 7,39 (m, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,59 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,63 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 187

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDROXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(4-FLUOROFENIL)-PROPIONAMIDA

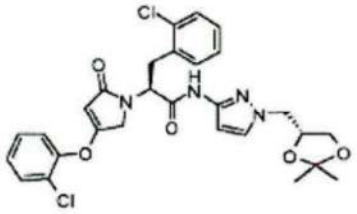


Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorofenil)-propiônico (preparada como no Exemplo 186, 0,178 g, 0,314 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (3 mL). A mistura reacional foi

agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-fluorofenil)-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,119 g, 74%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{24}ClFN_4O_5$ $[M+H]^+$ 515,1489, observado 515,1492; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,02 - 3,33 (m, 4 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd, *J*=13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, *J*=13,0, 3,0 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,59 (d, *J*=18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,72 (t, *J*=5,1 Hz, 1 H), 4,95 (d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 5,13 (dd, *J*=10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,44 (br. s., 1 H), 7,12 (t, *J*=8,2 Hz, 2 H), 7,30 - 7,49 (m, 5 H), 7,55 (s, 1 H), 7,63 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 10,86 (s, 1 H).

EXEMPLO 188

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-IL-METIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2-CLOROFENIL)-PROPIONAMIDA



A uma mistura agitada de cloridrato de éster de metila de L-2-clorofenilalanina (1,038 g, 4,11 mmol) dissolvido em etanol (25 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado carbonato de potássio anidroso (1,052 g, 7,53 mmol). Após adição ter sido completada éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado

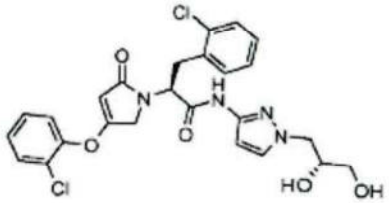
como no Exemplo 61, 1,117 g, 3,42 mmol) foi adicionado. A mistura reacional foi então reduzida em um banho de óleo pré-aquecido mantido a 105°C e aquecido durante 2 h. Em seguida, ácido acético (0,52 g, 8,56 mmol) foi adicionado e o refluxo foi continuado durante 20 h adicionais. A mistura reacional foi resfriada a 25°C, e vertida em água e extraída com éter de dietila e lavada com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada em sulfato de magnésio. O produto bruto obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 80% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanóico (0,608 g, 44%) como uma goma laranja clara.

A uma mistura agitada de éster de metila de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanóico (0,608 g, 1,43 mmol) em tetraidrofurano (2 mL) e foi adicionado hidróxido de lítio (0,073 g, 1,72 mmol) em água (1 mL). Após adição ter sido completada a mistura foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi vertida em água e éter de dietila e as camadas separadas. A camada aquosa foi feita ácida com ácido clorídrico a 2N e extraída em duas porções com acetato de etila. As frações de acetato de etila combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio saturada, secadas por sulfato de magnésio, filtradas e concentradas para proporcionar, ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanóico (0,471 g, 84%) como um pó branco.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(2-clorofenil)-propanóico (0,299 g, 0,574 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,100 g, 0,63 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,087 g, 0,63 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguido pela adição de 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,141 g, 0,69 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 12 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanoo) para proporcionar, [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-propiônico (0,171 g, 52%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{28}H_{28}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 571,1506, observado 571,1510. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,23 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 3,25 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 3,71 (dd, J=8,2, 6,0 Hz, 1 H), 3,98 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 2 H), 4,25 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,36 (m, 1 H), 4,39 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 5,18 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 6,46 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,29 (m, 2 H), 7,29 - 7,47 (m, 5 H), 7,58 - 7,64 (m, 2 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 189

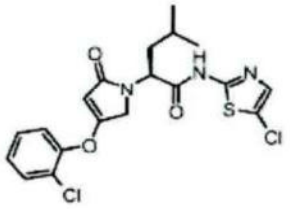
(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(2-CLOROFENIL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-propiônico (preparada como no Exemplo 188, 0,151g, 0,259 mmol) em tetraidrofurano (3 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (3 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etilo, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada para proporcionar, (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-(4-clorofenil)-N-[1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,110 g, 80%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{24}Cl_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 531,1196, observado 531,1197; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3,19 - 3,30 (m, 4 H), 3,74 (br. s., 1 H), 3,80 - 3,91 (m, 1 H), 4,07 (dd, J=13,6, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, J=18,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, J=18,2 Hz, 1 H), 4,65 - 4,71 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,93 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 5,18 (t, J=7,5 Hz, 1 H), 6,43 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,18 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,47 (m, 5 H), 7,53 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,62 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 190

(5-CLORO-TIAZOL-2-IL)-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO

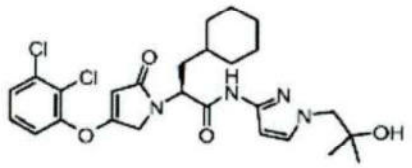


Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparado como no Exemplo 64, 0,345 g, 1,05 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,184 g, 1,16 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,160 g, 1,16 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguido pela adição de 5-cloro-2-amino-tizaol (preparado da neutralização do sal de cloridrato de amina correspondente com N,N-diispropiletilamina) (0,223 g, 1,26 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, (5-cloro-tiazol-2-il)-amida de ácido (S)-2-[4-(2-cloro- fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (0,301 g, 65%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{19}Cl_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$ 440,0596, observado 440,0597 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,4 Hz, 3 H), 1,48 (m, 1 H), 1,52 - 1,69 (m, 1 H), 1,72 - 1,95 (m, 1 H), 4,27 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,54 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,98 (dd,

J=10,9, 4,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,42 (m, 1 H), 7,41 - 7,50 (m, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 12,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 191

(5-CLORO-TIAZOL-2-IL)-AMIDA DE ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



A uma solução agitada de acetoacetato de etila (150,0 g, 0,86 mol) em hexano (200 mL) foi adicionado pentacloreto de fósforo (95,0 g, 0,456 mol) a 23°C sob nitrogênio e agitado durante 3 h. Água (300 mL) foi adicionada à mistura reacional ao mesmo tempo em que resfriada em um banho de gelo. A camada orgânica foi separada, lavada com uma solução aquosa de carbonato de potássio a 20% (3 x 200 mL) seguido por uma solução de cloreto de sódio saturada (2 x 100 mL), secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar éster de etila de ácido 3-cloro-but-2-enóico que foi purificado através de destilação (95,8 g, 75%): faixa de ebulição a 160°-170°C.

T-butóxido de potássio (11,2 g, 0,100 mol) foi adicionado a uma solução agitada de 2,3-diclorofenol (8,2 g, 0,05 mol) em tetraidrofurano (40 mL) a 23°C sob nitrogênio e a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 0,75 h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C e uma solução de éster de etila de ácido 3-cloro-but-2-enóico (6,5 g, 0,044 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura reacional. A mistura reacional foi refluxada durante um adicional de 3

h. Após este tempo, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter de dietila. A camada orgânica foi então lavada com solução de hidróxido de sódio a 5% seguido por uma solução de cloreto de sódio saturada. As camadas orgânicas combinadas foram separadas, secadas por sulfato de sódio e concentradas a vácuo para proporcionar éster de etila de ácido 3-(2,3-dicloro-fenóxi)-but-2-enóico (9,20 g, 76%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido 3-(2,3-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (10,1 g, 0,037 mol) em tetracloreto de carbono (50 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionado N-bromossucinimida (9,84 g, 0,055 mol) e peróxido de benzoíla (0,89 g, 0,004 mol). Gás de nitrogênio foi borbulhado pela mistura durante 5 min, e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 4 h. A mistura reacional foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado usando cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha), acetato de etila/hexano) para proporcionar éster de etila de ácido 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenóxi)-but-2-enóico (6,20 g, 48%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster de metila de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (1,15 g, 0,062 mol) em N,N-dimetilformamida (5 mL) foi adicionado N,N-diisopropiletilamina (3,63 g, 0,282 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 5 min e então tratada com éster de etila de ácido 4-bromo-3-(2,3-dicloro-fenóxi)-but-2-enóico (2,0 g, 0,006 mol) e a mistura reacional foi aquecida a 110°C -120°C

durante 16 h. Após este tempo, água gelada foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas por sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação usando cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) proporcionou éster de metila de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,40 g, 17%) como um óleo amarelo.

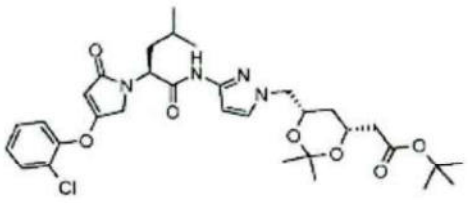
A uma solução agitada de éster de metila de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (405 mg, 0,001 mol) em tetraidrofurano-água (3:1) foi adicionado hidróxido de lítio (128 mg, 0,003 mol). A mistura reacional foi agitada a 23°C durante 2 h. Após este tempo, a mistura foi concentrada e a mistura reacional foi diluída com água. A mistura reacional foi acidificada com ácido clorídrico a 2N, durante o tempo no qual a precipitação ocorreu. O precipitado foi removido através de filtração, lavado com água gelada e secado a vácuo para obter ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,3 g, 77%) como um sólido amarelo.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,16 g, 0,4 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionado gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,23 g, 0,0012 mol) e N,N-diisopropiletilamina (0,26 g, 0,002 mol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min, 1-hidroxibenzotriazol (0,183 g, 0,0012 mol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-

propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente U.S. US2008021032 Exemplo 80, 0,062 g, 0,4 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi então agitada a 23°C durante 48 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada seguido por uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi então lavada com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, separada, secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) que proporcionou ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (5-cloro-tiazol-2-il)-amida (0,07 g, 33%) como um sólido branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,11 (m, 2 H), 1,17 (br. s., 6 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,62 - 2,00 (m, 8 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,14 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J*=18,0 Hz, 1 H), 4,88 (dd, *J*=8,3, 6,8 Hz, 1 H), 4,91 (s, 1 H), 6,70 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,13 - 7,25 (m, 2 H), 7,31 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 8,50 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 192

T-BUTILA DE ÁCIDO ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-[4R,6S]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-PIRAZOL-1-ILMETIL)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXAN-4-IL]-ACÉTICO



A uma solução agitada de t-butila de ácido ((4R,6S)-6-hidroximetil-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il)-acético (2,24 g, 7,73 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,00 g, 15,46 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,95 g, 7,3 mmol) em diclorometano (50 mL) foi adicionado cloreto de p-toluenossulfonila (2,23 g, 11,59 mmol) a 23°C sob nitrogênio e agitado durante 3 h. A mistura reacional foi diluída com diclorometano e lavada com ácido clorídrico a 2N, solução de cloreto de sódio saturada e a camada orgânica separada, secada em sulfato de magnésio e concentrada a vácuo o que proporcionou t-butila de ácido [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(tolueno-4- sulfoniloximetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acético (2,54 g, 80%) como um sólido de cera amarela.

Uma solução de éster de t-butila de ácido [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acético (2,32 g, 5,38 mmol), 3-nitro-1H-pirazol (preparado como no Exemplo 5, 0,56 g, 4,89 mmol), e carbonato de potássio (0,82 g, 5,87 mmol) em N,N-dimetilformamida (15 mL) foi agitada a 23°C sob nitrogênio durante 16 h, seguido por aquecimento a 70°C durante 5 h. A mistura reacional foi diluída com água e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi lavada com uma solução de cloreto de sódio saturada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 40 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexano) para proporcionar, éster de t-butila de ácido [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acético (1,25 g, 72%) como óleo amarelo.

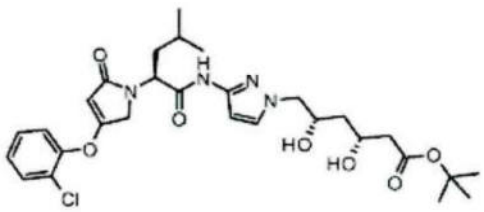
Uma solução de éster de t-butila de ácido [(4R,6S)-2,2-dimetil-6-(3-nitro-pirazol-1-ilmetil)-[1,3]dioxan-4-il]-acético (1,56 g 3,52 mmol) em etanol (25 mL) foi hidrogenada em um hidrogenador de Parr a 344,737 kPa de pressão de hidrogênio, usando paládio em carbono a 10% (0,2 g, 0,19 mmol), durante 3 h. A mistura reacional foi filtrada por um tampão de celite, e o filtrado concentrado o proporcinou éster de t-butila de ácido [(4R,6S)-6-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético (1,34 g, 94%) como um sólido amarelo.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (preparada como no Exemplo 64, 0,85 g, 2,6 mmol) em diclorometano (20 mL) foi tratada com cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,45 g, 2,86 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (0,39 g, 2,86 mmol). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 0,25 h seguido pela adição de éster de t-butila de ácido [(4R,6S)-6-(3-amino-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético (1,27 g, 3,11 mmol). A mistura reacional foi agitada durante 16 h a 25°C, sob nitrogênio. A mistura reacional foi diluída com diclorometano, lavada com ácido clorídrico a 2N, uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada e a camada orgânica foi separada e secada por sulfato de magnésio. O produto bruto obtido após concentração, foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Teledyne Isco RediSep Coluna Flash 80 g; 0% a 100% de acetato de etila/hexanoo) o que proporcionou, éster de t-butila de ácido ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético (1,15 g,

71%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{32}H_{43}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 631,2892, observado 631,2893; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,36 (s, 12 H), 1,38 - 1,50 (m, 3 H), 1,50 - 1,64 (m, 1 H), 1,67 - 1,84 (m, 1 H), 2,21 (dd, J=15,0, 7,8 Hz, 1 H), 2,37 (dd, J=15,0, 4,7 Hz, 1 H), 3,91 - 4,10 (m, 2 H), 4,13 - 4,30 (m, 2 H), 4,20 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=18,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, J=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,44 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 2 H), 7,56 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 7,65 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 193

ÉSTER DE T-BUTILA DE ÁCIDO (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-PENTANOILAMINO}-PIRAZOL-1-IL)-3,5-DIIDROXI-HEXANÓICO

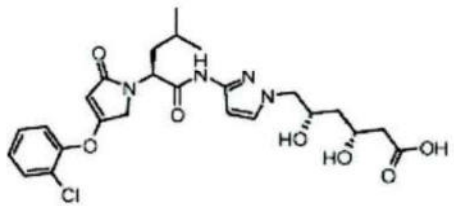


Uma solução de éster de t-butila de ácido ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il]-acético (preparado como no Exemplo 192, 1,1 g, 1,66 mmol) em tetraidrofurano (5 mL) foi tratada com solução de ácido clorídrico aquosa a 2N (5 mL). A mistura reacional foi agitada a 25°C durante 4 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila, lavada com água, solução de bicarbonato de sódio saturada, uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada e a camada orgânica foi separada e

secada por sulfato de magnésio. A camada orgânica foi concentrada a vácuo o que proporcionou éster de t-butila de ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidroxi-hexanóico (0,93 g, 95%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{29}H_{39}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 591,2579, observado 591,2580; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 1,37 (s, 9 H), 1,40 - 1,51 (m, 3 H), 1,51 - 1,64 (m, 1 H), 1,65 - 1,84 (m, 1 H), 2,19 (dd, J=14,7, 8,2 Hz, 1 H), 2,32 (dd, J=14,7, 4,5 Hz, 1 H), 3,81 - 4,10 (m, 4 H), 4,21 (d, J=18,7 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=18,7 Hz, 1 H), 4,86 (br. s., 2 H), 4,78 (s, 1 H), 4,89 (dd, J=10,3, 4,2 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 7,37 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 7,41 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J=7,6 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 194

ÁCIDO (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METILPENTANOILAMINO}-PIRAZOL-1-IL)-3,5-DIIDROXI-HEXANÓICO



Uma solução de éster de t-butila de ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidroxi-hexanóico (preparada como no Exemplo 193, 0,82 g 1,25 mmol) em éter de t-butila de metila (10 mL) foi tratado com hidróxido de sódio aquoso a 1N (3 mL). A mistura bifásica

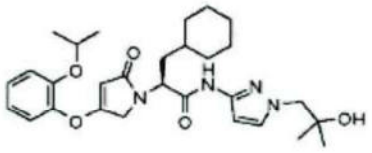
foi reduzida em um banho de óleo pré-aquecido, que foi mantida como 55°C. A mistura foi aquecida durante 1 h e resfriada a 25°C. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com éter de t-butila de metila adicional. A camada aquosa foi tratada com uma solução aquosa de acetato de cálcio (3,2% de solução, 12 mL) resultando em precipitação de um sólido branco. A mistura foi aquecida a 55°C durante 1 h e resfriada a 25°C. Os sólidos foram isolados através de filtração e secados sob a vácuo, para proporcionar sal de cálcio de ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidroxi-hexanóico (2:1) (0,62 g, 45%) como um pó branco.

Uma solução de sal de cálcio de ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidroxi-hexanóico (2:1) (0,14 g, 0,23 mmol) foi dissolvida em ácido clorídrico a 2N (10 mL) e agitada durante 0,1 h a 25°C. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila e as camadas orgânicas combinadas secadas por sulfato de magnésio e concentradas a vácuo. Purificação através de cromatografia líquida super-crítica em uma coluna SFC DAICEL OJ, 35% de metanol, proporcionu ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-diidróxi-hexanóico (0,28 g, 44%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}ClN_4O_7$ $[M+H]^+$ 535,1952, observado 535,1954; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 0,94 (d, J=6,5 Hz, 3 H), 1,38 - 1,64 (m, 4 H), 1,70 - 1,82 (m, 1 H), 2,19 (dd, J=14,9, 8,3 Hz, 1 H), 2,35 (dd, J=14,9, 4,7 Hz, 1 H), 3,84 - 4,08 (m, 4 H), 4,21

(d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,62 (d, J=18,5 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,89 (dd, J=10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,42 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,37 (td, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,47 (td, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J=7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 195

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(2-ISOPROPÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



T-butóxido de potássio (7,36 g, 0,066 mol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-isopropóxi-fenol (5,00 g, 0,033 mol) em tetraidrofurano (35 mL) a 23°C sob nitrogênio e a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 0,75 h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C e uma solução de éster de etila de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 191, 4,86 g, 0,033 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura reacional. A mistura reacional foi refluxada durante uma adicional de 3 h. Após este tempo, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter de dietila. A camada orgânica foi então lavada com 5% de solução de hidróxido de sódio aquosa seguido por uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar éster de etila de ácido (E)-3-(2-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (5,60 g, 65%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (4,90 g, 0,019 mol) em tetracloreto de carbono (35 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N-bromossucinimida (4,95 g, 0,028 mol) e peróxido de benzoíla (450 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado pela mistura durante 5 min, e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 4 h. A mistura reacional foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e os filtrados concentrados a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado usando cromatografia de Coluna Flash foi purificado (sílica gel (100-200 malha), acetato de etila/hexano) para proporcionar éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (4,10 g, 64%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster de metila de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (1,20 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (3,76 g, 0,029 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 5 min e então tratada com éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-isopropóxi-fenóxi)-but-2-enóico (2,00 g, 0,006 mol) e a mistura reacional foi aquecida a 110°C-120°C durante 16 h. Após este tempo, água gelada foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas por sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação através de cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) proporcionou éster de metila de ácido (S)-3-

cicloexil-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,720 g, 28%) como um óleo amarelo.

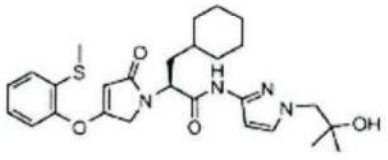
A uma solução agitada de (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico éster de metila de ácido (710 mg, 0,002 mol) em tetraidrofurano-água (3:1, 15 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (223 mg, 0,009 mol). A mistura reacional foi agitada a 23°C durante 2 h. Após este tempo, a mistura foi concentrada e a mistura reacional foi diluída com água. A mistura reacional foi acidificada com ácido clorídrico a 2N, tempo durante o qual a precipitação ocorreu. O precipitado foi removido através de filtração, lavado com água gelada e secado a vácuo para obter (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico ácido (620 mg, 90%) como um sólido marrom claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (150 mg, 0,39 mmol) em diclorometano (7 mL) foi gradualmente adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (221 mg, 1,15 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1,93 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min, 1-hidroxibenzotriazol (177 mg, 1,20 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido de Patente U.S. US2008021032 Exemplo 80, 60 mg, 0,39 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi então agitada a 23°C durante 48 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada seguido por uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi então lavada com uma

solução de cloreto de sódio aquosa saturada, separada, secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) o que proporcionou (S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida (70 mg, 34%) como um sólido pegajoso amarelo claro: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,79 - 1,07 (m, 3 H), 1,13 (br. s., 3 H), 1,14 (br. s., 3 H), 1,16 - 1,34 (m, 8 H), 1,55 - 1,95 (m, 8 H), 3,63 (br. s., 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,04 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,18 (d, *J*=18,1 Hz, 1 H), 4,43 - 4,55 (m, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 4,88 (dd, *J*=9,3, 5,9 Hz, 1 H), 6,67 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 6,93 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 6,98 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,13 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,18 (t, *J*=7,8 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (s, 1 H).

EXEMPLO 196

(S)-3-CICLOEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(2-METILSULFANIL-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



T-butóxido de potássio (1,23 g, 0,011 mol) foi adicionado a uma solução agitada de 2-metilsulfanil-fenol (1,00 g, 0,007 mol) em tetraidrofurano (15 mL) a 23°C sob nitrogênio e a mistura reacional foi aquecida em refluxo durante 0,75 h. A mistura reacional foi resfriada a 23°C e uma solução de éster de etila de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 191, 0,94 g, 0,006 mol) em tetraidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura reacional. A

mistura reacional foi refluxada durante um adicional de 3 h. Após este tempo, a mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter de dietila. A camada orgânica foi então lavada com solução de hidróxido de sódio aquosa a 5% seguido por uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar éster de etila de ácido (E)-3-(2-metilsulfanil-fenóxi)-but-2-enóico (1,15 g, 72%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster de etila de ácido (E)-3-(2-metilsulfanil-fenóxi)-but-2-enóico (1,00 g, 0,004 mol) em tetracloreto de carbono (15 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi adicionada N-bromossucinimida (1,00 g, 0,006 mol) e peróxido de benzoíla (0,13 g, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado pela mistura durante 5 min, e a mistura resultante foi aquecida em refluxo durante 4 h. A mistura reacional foi então colocada no refrigerador durante a noite. Os sólidos formados foram removidos por filtração e o filtrado concentrado a vácuo. O produto bruto obtido foi purificado usando cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha), acetato de etila/hexano) para proporcionar éster de etila de ácido (E)-4-bromo-3-(2-metilsulfanil-fenóxi)-but-2-enóico (0,50 g, 38%) como um óleo amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}BrO_3S$ $[M]^+$ 330, observado 333.

A uma solução agitada de éster de metila de ácido (S)-2-amino-3-cicloexil-propiônico (1,10 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) foi adicionada N,N-diisopropiletilamina (3,51 g, 0,027 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada durante 5 min e então tratada com éster de etila

de ácido (E)-4-bromo-3-(2-metilsulfanil-fenóxi)-but-2-enóico (1,80 g, 0,005 mol) e a mistura reacional foi aquecida a 110°C -120°C durante 16 h. Após este tempo, água gelada foi adicionada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etil. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, secadas por sulfato de sódio e concentradas a vácuo. A purificação através de cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) proporcionou éster de metila de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (250 mg, 11%) como um óleo amarelo.

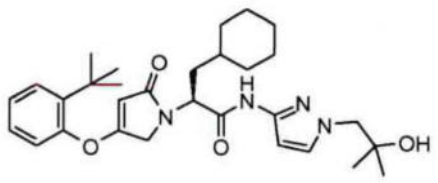
A uma solução agitada de éster de metila de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (250 mg, 0,001 mol) em tetraidrofurano-água (3:1, 12 mL) foi adicionado hidróxido de lítio (0,080 g, 0,003 mol). A mistura reacional foi agitada a 23°C durante 2 h. Após este tempo, a mistura foi concentrada e a mistura reacional foi diluída com água. A mistura reacional foi acidificada com ácido clorídrico a 2N tempo durante o qual a precipitação ocorreu. O precipitado foi removido através de filtração, lavado com água resfrida e secado a vácuo para obter ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (200 mg, 83%) como um semi-sólido.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-cicloexil-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propiônico (200 mg, 0,53 mmol) em diclorometano (12 mL) foi gradualmente adicionado cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (305 mg, 1,6 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol) em temperatura

ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min, 1-hidroxibenzotriazol (245 mg, 1,7 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Pedido da Patente U.S. US2008021032 Exemplo 80, 82 mg, 0,53 mmol) foram adicionados à mistura reacional. A mistura reacional foi então agitada a 23°C durante 48 h. A mistura reacional foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada seguida por uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada. A camada orgânica foi então lavada com uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada, separada, secada por sulfato de sódio e concentrada a vácuo para proporcionar o produto bruto, que foi purificado através de cromatografia de Coluna Flash (sílica gel (100-200 malha)) o que proporcionou (S)-3-cicloexil-N -[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-propionamida (40 mg, 15%) como um sólido amarelo claro.

EXEMPLO 197

(S)-2-[4-(2-T-BUTIL-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,3 g, 0,10 mol) a uma solução agitada de 2-t-butil-fenol (7,60 g, 0,05 mol) em tetrahidrofurano (40 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e adicionou-se uma

solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 7,50 g, 0,05 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) a uma mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa de hidróxido de sódio a 5%, seguida por solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enóico (10,2 g, 77%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enóico (3,20 g, 0,012 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (3,26 g, 0,018 mol) e peróxido de benzoíla (295 mg, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enóico (2,10 g, 50%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (960 mg, 0,005 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se NN-diisopropiletilamina (3,00 g, 0,023 mol) lentamente em

temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-t-butil-fenoxi)-but-2-enóico (1,60 g, 0,005 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3- ciclohexil-propiônico (585 mg, 28%) como óleo amarelo.

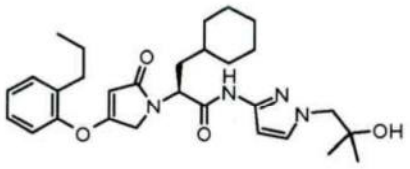
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (585 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (184 mg, 0,008 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (530 mg, 94%) como um sólido quase branco.

A uma solução agitada de ácido (S)-2-[4-(2-t-butil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (150 mg, 0,39 mmol) em diclorometano (12 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-

dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (228 mg, 1,2 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (250 mg, 1,9 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (178 mg, 1,21 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. sob o nº. US2008021032, 60 mg, 0,39 mmol) foram adicionados a uma mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio, seguida por uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-2-[4-(2-t-butil- fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,110 g, 54%) como um sólido pegajoso marrom claro: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,08 (m, 3 H), 1,15 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,33 (s, 9 H), 1,61 - 1,87 (m, 6 H), 1,86 - 1,99 (m, 1 H), 3,61 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (m, J=17,6 Hz, 1 H), 4,29 (m, J=17,6 Hz, 1 H), 4,87 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 6,68 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H), 8,63 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 198

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[2-OXO-4-(2-PROPIL-FENÓXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,2 g, 0,100 mol) a uma solução agitada de 2-propil-fenol (6,90 g, 0,051 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) a 23°C sob nitrogênio e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada a 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 7,50 g, 0,050 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refalsada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enóico (5,20 g, 41%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enóico (3,10 g, 0,012 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (3,30 g, 0,019 mol) e peróxido de benzoíla (300 mg, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min., e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto

obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enóico (1,95 g, 48%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (623 mg, 0,003 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (1,98 g, 0,015 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-propil-fenoxi)-but-2-enóico (1,00 g, 0,003 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (0440 mg, 34%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (440 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (143 mg, 0,006 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal

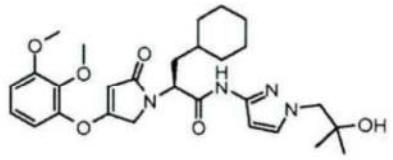
período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (395 mg, 93%) como um sólido amarelo.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro- pirrol-1-il]-propiônico (160 mg, 0,43 mmol) em diclorometano (12 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (230 mg, 1,2 mmol) e N,N-diisopropiletil amina (260 mg, 2,0 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., adicionou-se 1-hidroxibenzotriazol (184 mg, 1,2 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. sob o nº. US2008021032, 63 mg, 0,39 mmol) à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), o qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenoxi)-2,5-dihidro- pirrol-1-il]-propionamida (58 mg, 26%) como um sólido quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,90 (t, J=7,3 Hz, 3 H), 0,94 - 1,08 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 3 H), 1,15 (br. s., 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 4 H), 1,51 - 1,58 (m, 2

H), 1,61 - 1,79 (m, 5 H), 1,83 (d, J=12,7 Hz, 1 H), 1,87 - 1,97 (m, 1 H), 2,39 - 2,63 (m, 2 H), 3,61 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,07 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,85 - 4,90 (m, 1 H), 6,68 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,09 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 3 H), 7,29 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,57 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 199

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,3-DIMETOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (7.54 g, 0.067 mol) a uma solução agitada de 2,3-dimetoxi- fenol (5.20 g, 0.034 mol) em tetrahidrofurano (30 mL) a 23°C, sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5,00 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)- but-2-enóico (4,20 g, 47%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enóico (4,20 g, 0,016 mol) em tetracloreto de carbono (25 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (4,22 g, 0,024 mol) e peróxido de benzoíla (380 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enóico (3,10 g, 57%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (600 mg, 0,003 mol), em N,N-dimetilformamida (5 mL), adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (1,80 g, 0,014 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-but-2-enóico (1,00 g, 0,003 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-

[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (430 mg, 33%) como um óleo amarelo.

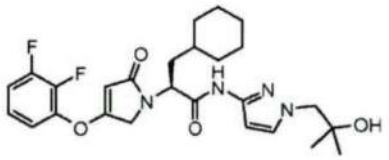
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (600 mg, 0,001 mol), em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL), adicionou-se hidróxido de lítio (187 mg, 0,008 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (500 mg, 86%) como um sólido amarelo claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (150 mg, 0,39 mmol), em diclorometano (8 mL), adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (225 mg, 1,2 mol) e N,N-diisopropiletilamina (254 mg, 2,0 mol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (180 mg, 1,2 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2- metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 60 mg, 0,39 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada

com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (85 mg, 42%) como um sólido pegajoso marrom claro: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,09 (m, 2 H), 1,15 (br. s., 3 H), 1,16 (br. s., 3 H), 1,18 - 1,32 (m, 3 H), 1,60 - 1,96 (m, 8 H), 3,68 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,90 (s, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,10 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,26 (d, J=17,9 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=8,8, 6,8 Hz, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,69 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 6,78 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 6,84 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,05 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 8,64 (s, 1 H).

EXEMPLO 200

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,3-DIFLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,2 g, 0,100 mol) a uma solução agitada de 2,3-difluoro-fenol (6,58 g, 0,051 mol) em tetrahidrofurano (30 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191 7,50 g, 0,050 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação.

A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (8,01 g, 66%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (8,01 g, 0,033 mol) em tetracloreto de carbono (30 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (8,91 g, 0,050 mol) e peróxido de benzoíla (810 mg, 0,003 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (4,20 g, 40%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (640 mg, 0,003 mol) em N,N-dimetilformamida (7 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (2,00 g, 0,015 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de

ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-difluoro-fenoxi)-but-2-enóico (1,00 g, 0,003 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (300 mg, 23%) como óleo amarelo.

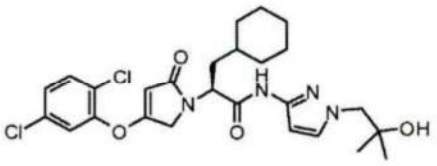
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (370 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (113 mg, 0,009 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1-il] -propiônico (235 mg, 52%) como um sólido marrom.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (125 mg, 0,34 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (195 mg, 1,0 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (220 mg, 1,7 mmol) em temperatura

ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (157 mg, 1,1 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 53 mg, 0,34 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2- [4-(2,3-difluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 -(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (68 mg, 40%) como um sólido quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,08 (m, 3 H), 1,14 (s, 6 H), 1,16 - 1,32 (m, 2 H), 1,65 - 1,96 (m, 8 H), 3,64 (br. s., 1 H), 3,92 (s, 2 H), 4,12 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=8,8, 6,8 Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 6,67 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,01 - 7,15 (m, 3 H), 7,28 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 201

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,5-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (7,50 g, 0,067 mol) a uma solução agitada de 2,5-dicloro-fenol (5,46 g, 0,033 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5.00 g, 0.034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,45 g, 37%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,25 g, 0,012 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (3,20 g, 0,018 mol) e peróxido de benzoíla (290 mg, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrada *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-

bromo-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (1,80 g, 43%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (750 mg, 0,004 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (2,6 g, 0,02 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,5-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (1,5 g, 0,004 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vácuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (250 mg, 15%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (370 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (106 mg, 0,004 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-

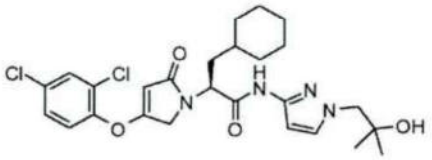
fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (300 mg, 84%) como um sólido marrom claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (160 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (5 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (82 mg, 0,4 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (210 mg, 1,6 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (61 mg, 0,4 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 160 mg, 0,4 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il] -N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,065 g, 30%) como um líquido pegajoso marrom: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,80 - 1,01 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,07 - 1,20 (m, 3 H), 1,50 - 1,84 (m, 8 H), 3,89 (s, 2 H), 4,19 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,60 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,92 (dd, J=10,5, 5,1 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 6,44 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,53 (d, J=2,0 Hz, 1

H), 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,75 (d, J=2,4 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 202

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,4-DICLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (7,50 g, 0,067 mol) a uma solução agitada de 2,4-dicloro-fenol (5,46 g, 0,033 mol) em tetrahidrofurano (35 mL) a 23°C sob nitrogênio e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5,00 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,50 g, 38%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (4,00 g, 0,015 mol) em tetracloreto de carbono (25 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (2,32 g, 0,013

mol) e peróxido de benzoíla (280 mg, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,00 g, 58%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (0,690 g, 0,004 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (2,1 g, 0,016 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,4-dicloro-fenoxi)-but-2-enóico (1,20 g, 0,003 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] - propiônico (410 mg, 27%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-

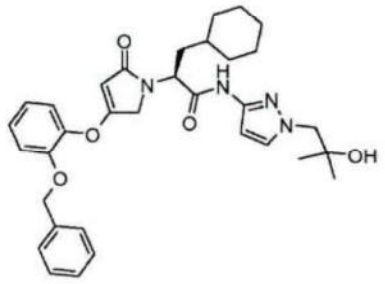
pirrol-1-il] -propiônico (340 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (106 mg, 0,003 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (300 mg, 78%) como um sólido amarelo claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (210 mg, 0,5 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (300 mg, 1,6 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (340 mg, 2,6 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (240 mg, 1,6 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 82 mg, 0,5 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200

mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 -(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (0,095 g, 34%) como um sólido marrom claro: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,75 - 1,07 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,29 (m, 3 H), 1,60 - 1,99 (m, 8 H), 3,62 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,10 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,83 - 4,88 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,67 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,14 - 7,23 (m, 1 H), 7,27 - 7,32 (m, 2 H), 7,49 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 8,54 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 203

(S)-2-[4-(2-BENZILOXI-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2- HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (5,60 g, 0,05 mol) a uma solução agitada de 2-benziloxi- fenol (5,00 g, 0,025 mol) em tetrahidrofurano (50 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 3,70 g, 0,025 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada

orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2-benziloxi-fenoxi)-but-2-enóico (5,70 g, 73%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2-benziloxi-fenoxi)-but-2-enóico (5,70 g, 0,018 mol) em tetracloreto de carbono (35 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (4,90 g, 0,028 mol) e peróxido de benzoíla (440 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2-benziloxi-fenoxi)-4-bromo-but-2-enóico (4,60 g, 64%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,05 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (3,30 g, 0,026 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-3-(2-benziloxi-fenoxi)-4-bromo-but-2-enóico (2,00 g, 0,005 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e

a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-benziloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (360 mg, 14%) como um óleo amarelo.

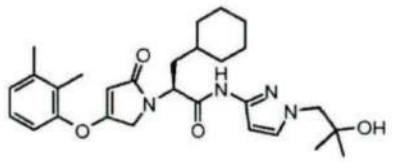
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(2-benziloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (310 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (87 mg, 0,004 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter ácido (S)-2-[4-(2-benziloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3- ciclohexil-propiônico (245 mg, 82%).

A uma solução agitada de ácido (S)-2-[4-(2-benziloxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (150 mg, 0,3 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (197 mg, 1,0 mmol) e N,N- diisopropiletilamina (220 mg, 1,7 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (158 mg, 1,0 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. nº. US2008021032, 54 mg, 0,3 mmol) foram adicionados à mistura de

reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-2-[4-(2-benziloxi-fenoxi)-2- oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]- propionamida (58 mg, 29%) como um sólido quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,79 - 0,97 (m, 2 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,08 - 1,31 (m, 4 H), 1,53 - 1,82 (m, 7 H), 3,90 (s, 2 H), 4,10 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,56 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,91 (dd, J=10,5, 4,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 6,45 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 1 H), 7,21 - 7,41 (m, 8 H), 7,54 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 204

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(2,3-DIMETIL-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,2 g, 0,100 mol) a uma solução agitada de 2,3-dimetil- fenol (6,18 g, 0,051 mol) em tetrahidrofurano (40 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por

0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 7,50 g, 0,050 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enóico (4,10 g, 35%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enóico (7,19 g, 0,031 mol) em tetracloreto de carbono (40 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (8,19 g, 0,046 mol) e peróxido de benzoíla (730 mg, 0,003 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrada *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enóico (3,00 g, 31%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,56 g, 0,008 mol) em

N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (4,90 g, 0,038 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2,3-dimetil-fenoxi)-but-2-enóico (2,40 g, 0,008 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (910 mg, 29%) como óleo amarelo.

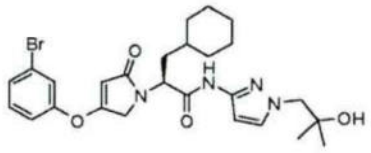
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (850 mg, 0,002 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (287 mg, 0,012 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -propiônico (720 mg, 88%) como um sólido quase branco.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol- 1-il] -

propiônico (240 mg, 0,7 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (390 mg, 2,0 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (440 mg, 3,4 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (310 mg, 2,1 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 106 mg, 0,7 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2- [4-(2,3-dimetil-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (105 mg, 32%) como um sólido quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,82 - 1,08 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,57 - 1,98 (m, 8 H), 2,09 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H), 3,92 (s, 2 H), 4,08 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,75 (br. s., 2 H), 4,78 (br. s., 1 H), 4,87 (t, J=7,6 Hz, 1 H), 6,67 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,02 - 7,14 (m, 2 H), 7,28 (d, J=2,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 205

(S)-2-[4-(3-BROMO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (10,5 g, 0,094 mol) a uma solução agitada de 3-bromo-fenol (8,18 g, 0,047 mol) em tetrahidrofurano (30 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3- cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 7,00 g, 0,047 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enóico (5,20 g, 39%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enóico (5,80 g, 0,020 mol) em tetracloreto de carbono (30 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (5,51 g, 0,031 mol) e peróxido de benzoíla (500 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura

de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enóico (2,30 g, 31%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (843 mg, 0,005 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (2,64 g, 0,020 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-bromo-fenoxi)-but-2-enóico (1,50 g, 0,004 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (490 mg, 25%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (450 mg, 0,001 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (134 mg, 0,006 mol). A mistura de reação foi agitada a

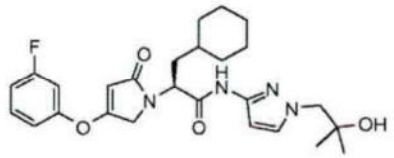
23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (320 mg, 74%) como um sólido quase branco.

A uma solução agitada de ácido (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (62 mg, 0,2 mmol) em diclorometano (12 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg, 0,4 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (100 mg, 0,8 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (70 mg, 0,5 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 23 mg, 0,1 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-2-[4-(3-bromo-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (16 mg, 19%): ^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,09 (m, 2 H), 1,16 (s, 6 H), 1,26 (s, 3 H), 1,60 - 1,94 (m, 8 H), 3,64 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 3 H), 4,09 (d, J=18,1 Hz, 2 H), 4,32 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,92 (t, J=7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, J=1,5 Hz, 1 H), 7,14 (dd, J=8,3, 1,5 Hz, 1 H), 7,27 - 7,33 (m, 2 H), 7,35 - 7,39 (m, 1 H), 7,42 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 8,82 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 206

(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(3-FLUORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDROXI-2- METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (7,40 g, 0,066 mol) a uma solução agitada de 3 -fluoro -fenol (3,78 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (30 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3- cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5,00 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(3-fluoro- fenoxi)-but-2-enóico (6,50 g, 86%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (8,60 g, 0,038 mol) em tetracloreto de carbono (35 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (10,3 g, 0,058 mol) e peróxido de benzoíla (900 mg, 0,004 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (2,30 g, 20%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (2,03 g, 0,011 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (6,38 g, 0,049 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-fluoro-fenoxi)-but-2-enóico (3,00 g, 0,010 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-

[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (1,40 g, 35%) como um óleo amarelo.

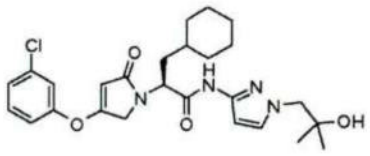
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (1,10 g, 0,003 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (382 mg, 0,016 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (920 mg, 87%) como um sólido quase branco.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (200 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (143 mg, 0,7 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (223 mg, 1,7 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (117 mg, 0,8 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. nº. US2008021032, 110 mg, 0,7 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução

aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-2- [4-(3-fluoro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H- pirazol-3-il]-propionamida (150 mg, 54%) como um sólido pegajoso marrom: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,08 (m, 2 H), 1,16 (br. s., 6 H), 1,18 - 1,33 (m, 4 H), 1,67 - 1,81 (m, 5 H), 1,81 - 2,00 (m, 2 H), 3,67 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,09 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=8,8, 6,4 Hz, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 6,69 (br. s., 1 H), 6,93 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,99 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,30 (br. s., 1 H), 7,34 - 7,45 (m, 1 H), 8,64 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 207

(S)-2-[4-(3-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (7,40 g, 0,066 mol) a uma solução agitada de 3-cloro-fenol (4,22 g, 0,033 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3- cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5,00 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação.

A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,20 g, 40%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (3,45 g, 0,014 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (2,79 g, 0,016 mol) e peróxido de benzoíla (347 mg, 0,001 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (2,90 g, 63%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (786 mg, 0,004 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL), adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (2,58 g, 0,020 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de

ácido (E)-4-bromo-3-(3-cloro-fenoxi)-but-2-enóico (1,30 g, 0,004 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3- ciclohexil-propiônico (530 mg, 33%) como um óleo amarelo.

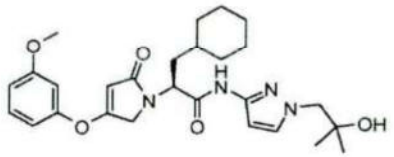
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (340 mg, 0,9 mmol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (118 mg, 2,7 mmol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (280 mg, 86%) como um sólido quase branco.

A uma solução agitada de ácido (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propiônico (200 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (115 mg, 0,6 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (213 mg, 1,7 mmol) em temperatura

ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (0,092 g, 0,625 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan- 2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 85 mg, 0,5 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-2-[4-(3-cloro-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H- pirazol-3-il]-propionamida (0,075 g, 27%) como um sólido branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,11 (m, 2 H), 1,16 (s, 3 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,60 - 1,98 (m, 8 H), 3,39 (br. s., 1 H), 3,95 (s, 2 H), 4,09 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,89 (dd, J=9,2, 6,5 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,69 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J=8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (t, J=1,8 Hz, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,30 (d, J=2,2 Hz, 1 H), 7,36 (t, J=8,2 Hz, 1 H), 8,49 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 208

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(3-METOXI- FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,2 g, 0,100 mol) a uma solução agitada de 3-metoxi- fenol (6,24 g, 0,050 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 7,50 g, 0,050 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enóico (5,50 g, 46%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enóico (5,50 g, 0,023 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N- bromosuccinimida (6,22 g, 0,035 mol) e peróxido de benzoíla (563 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto

obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enóico (4,00 g, 55%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,20 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (4,06 g, 0,031 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-metoxi-fenoxi)-but-2-enóico (2,00 g, 0,006 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] - propiônico (1,12 g, 46%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (1,12 g, 0,003 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (387 mg, 0,009 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal

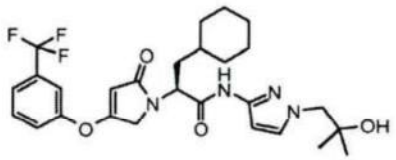
período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1-il] -propiônico (670 mg, 62%) como um sólido amarelo claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] -propiônico (150 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (85 mg, 0,4 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (169 mg, 1,2 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (63 mg, 0,4 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil- propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 65 mg, 0,4 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metoxi-fenoxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (0,030 g, 14%) como um líquido pegajoso amarelo claro: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,09 (m, 2 H), 1,17 (s, 6 H), 1,19 - 1,35 (m, 3 H), 1,53 - 1,97 (m, 8 H), 2,80 (br. s., 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,97

(s, 2 H), 4,09 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,91 (dd, J=8,8, 6,1 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,66 - 6,73 (m, 2 H), 6,76 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 6,82 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1 H), 7,28 - 7,35 (m, 2 H), 8,95 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 209

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[2-OXO-4-(3- TRIFLUOROMETIL-FENOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (6,90 g, 0,061 mol) a uma solução agitada de 3- trifluorometil-fenol (5,00 g, 0,031 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 4,56 g, 0,031 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (5,33 g, 63%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (5,33 g, 0,019

mol) em tetracloreto de carbono (30 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (5,20 g, 0,029 mol) e peróxido de benzoíla (470 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (3,80 g, 55%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,16 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (3,65 g, 0,028 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometil-fenoxi)-but-2-enóico (2,00 g, 0,006 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)- 2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (650 mg, 25%) como um óleo amarelo.

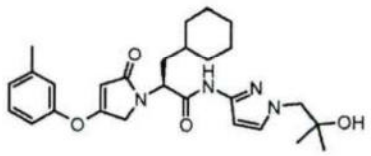
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (620 mg, 0,002 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (190 mg, 0,008 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (295 mg, 49%) como um sólido marrom claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (180 mg, 0,5 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (259 mg, 1,2 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (292 mg, 2,3 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (208 mg, 1,41 mol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2- metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 70 mg, 0,5 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*

para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometil-fenoxi)-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (45 mg, 19%) como um sólido pegajoso quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,78 - 1,04 (m, 2 H), 1,13 (br. s., 6 H), 1,15 - 1,31 (m, 3 H), 1,56 - 1,93 (m, 8 H), 2,66 (br. s., 1 H), 3,92 (br. s., 2 H), 4,10 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,40 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,94 (br. s., 1 H), 5,00 (br. s., 1 H), 6,64 (br. s., 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,39 (br. s., 1 H), 7,45 (br. s., 1 H), 7,54 (br. s., 2 H), 9,02 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 210

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-(2-OXO-4-M-TOLILOXI-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (10,4 g, 0,092 mol) a uma solução agitada de 3-metil- fenol (5,00 g, 0,046 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 6,85 g, 0,046 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada

orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-m-toliloxi-but-2-enóico (6,41 g, 63%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-m-toliloxi-but-2-enóico (6,41 g, 0,029 mol) em tetracloreto de carbono (30 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (7,78 g, 0,044 mol) e peróxido de benzoíla (704 mg, 0,003 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-m- toliloxi-but-2-enóico (3,80 g, 44%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,03 g, 0,006 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (3,22 g, 0,025 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-m-toliloxi-but-2-enóico (1,50 g, 0,005 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura

resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il)-propiônico (495 mg, 25%) como um óleo amarelo.

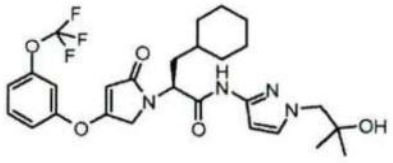
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)- propiônico (0,570 g, 0,002 mol) em tetrahidrofurano-água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (0,201 g, 0,008 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (430 mg, 79%) como um sólido marrom claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (150 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (10 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (250 mg, 1,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (0,280 g, 2,17 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,3 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o

nº. US2008021032, 67 mg, 0,4 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-toliloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)- propionamida (16 mg, 8%) como um sólido pegajoso quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,84 - 1,06 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,17 - 1,30 (m, 3 H), 1,58 - 1,93 (m, 8 H), 2,35 (s, 3 H), 3,00 (br. s., 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,07 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,30 (d, J=18,0 Hz, 1 H), 4,83 - 4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 6,91 - 6,99 (m, 2 H), 7,06 (d, J=7,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 2 H), 8,96 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 211

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[2-OXO-4-(3-TRIFLUOROMETOXI-FENOXI)-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (1,23 g, 0,013 mol) a uma solução agitada de 3-trifluorometoxi-fenol (1,19 g, 0,007 mol) em tetrahidrofurano (15 mL), a 23°C sob

nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 1,00 g, 0,007 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico de ácido (E)-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enóico (1,40 g, 72%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enóico (9,87 g, 0,034 mol) em tetracloreto de carbono (60 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (9,08 g, 0,051 mol) e peróxido de benzoíla em água (75%, 1,09 g, 0,003 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enóico (3,70 g, 29%) como óleo amarelo.

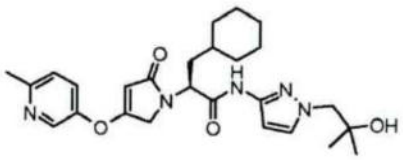
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (556 mg, 0,003 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (1,75 g, 0,014 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-but-2-enóico (1,00 g, 0,003 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (290 mg, 23%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (0,520 g, 0,001 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 20 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (153 mg, 0,006 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (380m g, 76%) como um sólido amarelo claro.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (250 mg, 0,6 mmol) em diclorometano (12 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (344 mg, 1,8 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 3,0 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (275 mg, 1,9 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2- metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. nº. US2008021032, 93mg, 0,6 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluorometoxi-fenoxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (70 mg, 21 %) como um sólido quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,81 - 1,09 (m, 2 H), 1,15 (s, 6 H), 1,16 - 1,32 (m, 3 H), 1,60 - 1,97 (m, 8 H), 3,60 (s, 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,08 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,28 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,88 (dd, J=9,0, 6,6 Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,67 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 2 H), 7,29 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,44 (t, J=8,3 Hz, 1 H), 8,49 (s, 1 H).

EXEMPLO 212

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-[4-(6-METIL- PIRIDIN-3-ILOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (10,4 g, 0,092 mol) a uma solução agitada de 6-metil-piridin-3-ol (5,00 g, 0,046 mol) em tetrahidrofurano (35 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro-but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 6,80 g, 0,046 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o éster etílico de ácido (E)-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enóico (5,72 g, 56%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enóico (3,50 g, 0,016 mol) em tetracloreto de carbono (25 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (4,23 g, 0,024 mol) e peróxido de benzoíla (383 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura

de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enóico (2,10 g, 44%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (1,37 g, 0,007 mol) em N,N-dimetilformamida (8 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (4,30 g, 0,033 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(6-metil-piridin-3-iloxi)-but-2-enóico (2,00 g, 0,007 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo- 2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (410 mg, 15%) como um óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (490 mg, 1,36 mmol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 10 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (172 mg, 4,1 mmol). A mistura de reação foi agitada a

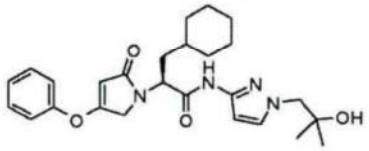
23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (316 mg, 67%) como um sólido marrom.

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] -propiônico (150 mg, 0,4 mmol) em diclorometano (12 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (249 mg, 1,3 mmol) e N,N-diisopropiletilamina (280 mg, 2,2 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (200 mg, 1,31 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2- metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S sob o nº. US2008021032, 67 mg, 0,4 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-iloxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida (105 mg,

50%) como um sólido pegajoso marrom claro: NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,89 - 1,06 (m, 2 H), 1,14 (br. s., 6 H), 1,17 - 1,29 (m, 3 H), 1,56 - 1,94 (m, 8 H), 2,58 (br. s., 3 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,92 (br. s., 2 H), 4,09 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,33 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,81 - 4,93 (m, 1 H), 4,96 (br. s., 1 H), 6,67 (br. s., 1 H), 7,20 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 7,28 (br. s., 1 H), 7,41 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 8,39 (br. s., 1 H), 8,74 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 213

(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-(2-OXO-4-FENOXI- 2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



Adicionou-se t-butóxido de potássio (11,9 g, 0,106 mol) a uma solução agitada de fenol (7,86 g, 0,053 mol) em tetrahidrofurano (25 mL), a 23°C sob nitrogênio, e a mistura de reação foi aquecida ao refluxo por 0,75 h. A mistura de reação foi resfriada até 23°C e uma solução de éster etílico de ácido 3-cloro- but-2-enóico (preparado conforme o Exemplo 191, 5,00 g, 0,034 mol) em tetrahidrofurano (40 mL) foi adicionada à mistura de reação. A mistura de reação foi refluxada por 3 h adicionais. Após este período, a mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com água e extraído com éter dietílico. A camada orgânica foi, então, lavada com solução aquosa a 5 % de hidróxido de sódio, seguida por uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para

produzir o éster etílico de ácido (E)-3-fenoxi-but-2-enóico (6,20 g, 89%) como um óleo amarelo.

A uma mistura agitada de éster etílico de ácido (E)-3-fenoxi-but-2-enóico (5,00 g, 0,024 mol) em tetracloreto de carbono (20 mL), sob uma atmosfera de nitrogênio, adicionou-se N-bromosuccinimida (6,50 g, 0,037 mol) e peróxido de benzoíla (580 mg, 0,002 mol). O gás de nitrogênio foi borbulhado através da mistura por 5 min. e a mistura resultante foi aquecida ao refluxo por 4 h. A mistura de reação foi, então, colocada no refrigerador de um dia para o outro. Os sólidos formados foram removidos por meio de filtração e o filtrado concentrado *in vacuo*. O produto bruto obtido foi purificado com o uso de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh), acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3- fenoxi-but-2-enóico (5,10 g, 74%) como óleo amarelo.

A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-2-amino-3-ciclohexil-propiônico (962 mg, 0,005 mol) em N,N-dimetilformamida (10 mL) adicionou-se N,N-diisopropiletilamina (3,3 g, 0,026 mol) lentamente em temperatura ambiente, sob nitrogênio. A mistura resultante foi agitada por 5 min. e, então, tratada com éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-fenoxi-but-2-enóico (1,5 g, 0,005 mol) e a mistura de reação foi aquecida a 110°C a 120°C por 16 h. Após este período, adicionou-se água gelada e a mistura resultante foi extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas sobre sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200

mesh)) produziu o éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (650 mg, 36%) como óleo amarelo.

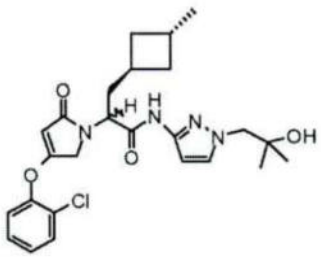
A uma solução agitada de éster metílico de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (0,205 g, 0,006 mol) em tetrahidrofurano- água (3:1, 5 mL) adicionou-se hidróxido de lítio (504 mg, 0,012 mol). A mistura de reação foi agitada a 23°C por 2 h. Após este período, a mistura foi concentrada e a mistura de reação foi diluída com água. A mistura de reação foi acidificada com 2N de ácido clorídrico, durante tal período ocorreu a precipitação. O precipitado foi removido por meio de filtração, lavado com água fria e seco *in vacuo* para se obter o ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propiônico (170 mg, 86%).

A uma solução agitada de ácido (S)-3-ciclohexil-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)- propiônico (80 mg, 0,2 mmol) em diclorometano (8 mL) adicionou-se gradualmente cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (137 mg, 0,7 mmol) e N,N- diisopropiletilamina (155 mg, 1,2 mmol) em temperatura ambiente, sob nitrogênio. Após 15 min., 1-hidroxibenzotriazol (110 mg, 0,7 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado no Exemplo 80 do pedido de patente U.S. nº. US2008021032, 37 mg, 0,2 mmol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi, então, agitada a 23°C por 48 h. A mistura de reação foi diluída com acetato de etila e lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio, seguida por uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio. A camada orgânica foi, então, lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto

de sódio, separada, seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir o produto bruto, o qual foi purificado por meio de cromatografia de coluna flash (gel de sílica (100 a 200 mesh)), a qual produziu (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidroxi- 2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenoxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida (21 mg, 19%) como um sólido gomoso quase branco: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,83 - 1,08 (m, 2 H), 1,13 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,58 - 2,06 (m, 8 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,91 (s, 2 H), 4,08 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, J=18,1 Hz, 1 H), 4,87 - 4,96 (m, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 6,67 (s, 1 H), 7,15 (d, J=7,8 Hz, 2 H), 7,20 - 7,31 (m, 1 H), 7,39 (t, J=7,8 Hz, 2 H), 9,01 (s, 1 H).

EXEMPLO 214

2-[4-(2-CLORO-FENOXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDROXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TRANS-3-METIL-CICLOBUTIL)-PROPIONAMIDA



Uma solução de ácido 3-metil ciclobutano carboxílico (1,67 g, 14,63 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi resfriada até 0°C em um banho gelado e tratada com uma solução 2,0M de hidreto de lítio e alúminio em tetrahidrofurano (14,63 mL, 29,26 mmol). Depois que a adição foi completa, a mistura foi aquecida em refluxo por 4 h. A mistura foi, então, resfriada até 0°C e lentamente arrefecida com metanol. A mistura foi, então, diluída com 6N de ácido clorídrico aquoso (60 mL) e extraída com acetato de etila (2

x 75 mL). Os materiais orgânicos foram combinados, secos sobre sulfato de sódio e concentrados *in vacuo* com gel de sílica (4 g). A purificação por meio de cromatografia flash Biotage (40S coluna, 33% de acetato de etila/hexanos) produziu (3-metil-ciclobutil)-metanol (950 mg, 65%) como óleo incolor.

Um frasco de fundo redondo carregado com cloreto de metileno (50 mL) e uma solução 2M de cloreto de oxalila em cloreto de metileno (9,5 mL, 18,97 mmol) foi resfriado até -70°C e, então, tratado por gotejamento com sulfóxido de dimetila (2,0 mL, 28,13 mmol). A reação foi, então, agitada por 30 min. Após este período, uma solução de (3-metil-ciclobutil)-metanol (0,95 g, 9,48 mmol) em cloreto de metileno (10 mL) foi adicionada por gotejamento e a mistura agitada a -70°C por 15 min. Após este período, trietilamina (5,25 mL, 37,6 mmol) foi adicionada e agitada a -70°C por 15 min. e, então, lentamente aquecida até 0°C e arrefecida com uma solução aquosa 1,0M de bissulfato de potássio (100 mL) e extraída com cloreto de metileno (2 x 100 mL). Os extratos orgânicos foram, então, combinados, secos sobre sulfato de sódio e concentrados para produzir 3-metil-ciclobutanocarbaldeído (600 mg, 64%) como um semi-sólido amarelo.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se éster metílico de N-(benziloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (3,04 g, 9,16 mmol) em diclorometano (10 mL) e resfriou até 0°C. Esta mistura foi tratada por gotejamento com 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (1,20 mL, 7,94 mmol) e agitada a 0°C por 20 min. Uma solução de 3-metil-ciclobutanocarbaldeído (600 mg, 6,11 mmol) em diclorometano

(5 mL) foi, então, adicionada. Depois que a adição foi completa, a reação foi aquecida até 25°C e agitada de um dia para o outro. A mistura foi, então, concentrada *in vacuo* e dissolvida em acetato de etila (100 mL). A camada de acetato de etila foi lavada com uma solução saturada aquosa de cloreto de amônio (2 x 50 mL), uma solução saturada aquosa de cloreto de sódio (50 mL), seca sobre sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3 g). A purificação por meio de cromatografia flash Biotage (40M coluna, 20% de acetato de etila/hexanos) produziu o éster metílico de ácido (Z)-2-benziloxicarbonilamino-3-(3-metil-ciclobutil)-acrílico (693 mg, 38%) como um óleo viscoso amarelo.

A mistura de isômeros (cis/trans metil ciclobutano) foi separada nos compostos únicos por meio de cromatografia de fluido supercrítico (SFC) em um sistema de cromatografia de fluido supercrítico (SFC) Berger MultiGram II (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Coluna quiral: Daicel AD, 250 mm x 30 mm i.d., 5 µm-tamanho de partícula, temperatura: 35°C, taxa de fluxo de 70 mL/min., e 100 bar de contrapressão, metanol a 10% como modificador de fase móvel e detecção UV: 220 nm) para produzir os dois compostos puros. O primeiro pico a eluir foi o isômero cis, éster metílico de ácido (Z)-2-benziloxicarbonilamino-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-acrílico (276 mg), o qual foi isolado como um óleo incolor: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M+Na]^+$ 326.1363, observado 326.1362; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,02 (d, J=6,2 Hz, 3 H), 1,42 - 1,61 (m, 2 H), 2,20 - 2,39 (m, 3 H), 2,96 - 3,12 (m, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,07 (br. s., 1 H), 6,63 (d, J=8,3 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 5 H). O segundo pico a eluir foi o isômero trans,

éster metílico de ácido (Z)-2-benziloxicarbonilamino-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-acrílico (304 mg) como um óleo incolor: HR-ES-MS m/z calculado por $C_{17}H_{21}NO_4$ $[M+Na]^+$ 326.1363, observado 326.1362; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,11 (d, J=7,0 Hz, 3 H), 1,80 - 1,95 (m, 2 H), 2,00 - 2,13 (m, 2 H), 2,36 - 2,51 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 5,14 (s, 2 H), 6,05 (br. s., 1 H), 6,84 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,41 (m, 5 H).

Em uma garrafa agitadora Parr, colocou-se éster metílico de ácido (Z)-2-benziloxicarbonil amina-3-(trans-3-metil-ciclobutil) acrílico (300 mg, 0,99 mmol), metanol (10 mL) e 10% de paládio em carbono ativado (60 mg). A mistura foi colocada no hidrogenador Parr e carregada com pressão de hidrogênio de 40 psi e agitada por 1,5 h. Depois desse tempo, o catalisador foi filtrado através de um tampão de celite e o filtrado concentrado *in vacuo* para produzir éster metílico de ácido 2-amina-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (148 mg, 87%) como um óleo amarelo pálido.

Em uma pequena garrafa de pressão colocou-se uma mistura de éster metílico de ácido 2-amina-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (147 mg, 0,86 mmol), acetonitrila (6 mL) e *N,N*- diisopropiletilamina (220 µL, 1,03 mmol) que foi aquecido a 80°C. A esta mistura adicionou-se éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado conforme no Exemplo 61, 276 mg, 0,86 mmol) e o tubo vedado e aquecido a 100°C durante a noite. A mistura foi resfriada a uma temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de 40S, 16% de acetato de etila/hexanos para 40% de acetato de etila/hexanos)

produziu éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (108 mg, 35%) como um óleo âmbar: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 364,1310, observou-se 364,1310.

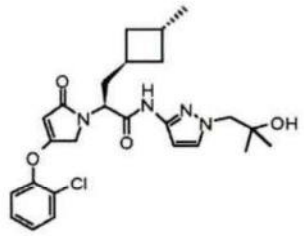
Em um frasco colocou-se éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (107 mg, 0,29 mmol) dissolvido em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (8 mL). A esta mistura adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (25 mg, 0,58 mmol) e a mistura resultante mexida por 1,5 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e particionado entre ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL) e acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi separada e seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (102 mg, 100%) como um semissólido âmbar claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{20}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 350,1154, observou-se 350,1154.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil) propiônico (100 mg, 0,29 mmol), diclorometano (5 mL) e *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) a 25°C. A esta mistura adicionou-se uma solução de 2,0M de cloreto de oxalil em diclorometano (180 µL, 0.36 mmol) gota a gota, o que resultou em evolução de gás. A mistura foi mexida por 15 min a 25°C e então concentrada *in vacuo*. Este resíduo foi ajustado em diclorometano (5 mL) e adicionado gota a gota em um outro frasco contendo uma solução de 1-(3-amina-

pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada como em US 20080021032, Exemplo 80, 55 mg, 0,35 mmol), diclorometano (5 mL) e 2,6-lutidina (180 µL, 0,58 mmol) a 25°C e mexida por 1,5 h a 25°C e então temperada com metanol. A mistura foi diluída com diclorometano e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N. A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de 40S, 25% de acetato de etila/hexanos) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (51 mg, 36%) como uma espuma âmbar clara: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observou-se 487,2107; ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 9 H), 1,48 - 1,57 (m, 1 H), 1,65 - 1,73 (m, 1 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,88 - 2,01 (m, 3 H), 2,14 - 2,26 (m, 1 H), 2,28 - 2,37 (m, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 4,20 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,58 (d, J = 18,6 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,73 (dd, J = 9,3, 6,3 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,65 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 215

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TRANS-3-METIL-CICLOBUTIL)-PROPIONAMIDA

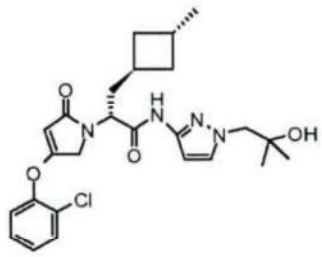


A mistura de estereoisômeros de 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (preparada como no Exemplo 214, 37 mg) foi separada em enantiômeros únicos por cromatografia com fluido supercrítica (SFC) em um sistema de Cromatografia Com Fluido Supercrítica (SFC) de MultiGram II de Berger (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Coluna quiral: Revestimento de Celulose (Cellucoat) de OD Kromasil, 250 mm x 30 mm i.d., 5 µm-tamanho da partícula, temperatura: 35°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, e 100 bar de contrapressão, 20% de isopropanol como modificador de fase móvel e Detecção de UV: 220 nm) para produzir os dois compostos puros. O primeiro pico para eluir foi (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (13 mg) como uma espuma branca: $[\alpha]^{30}_{589}$ = -17,0°C (c=0,1, diclorometano); HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observou-se 487,2108; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,16 (s, 6 H), 1,65 - 2,04 (m, 5 H), 2,14 - 2,51 (m, 3 H), 2,92 (br. s., 1 H), 3,96 (s, 2 H), 4,15 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,34 (d, J = 18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 7,1 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,70 (br. s., 1 H), 7,21

- 7,27 (m, 2 H), 7,29 - 7,38 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,85 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 216

(R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL- PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TRANS-3-METIL-CICLOBUTIL)-PROPIONAMIDA

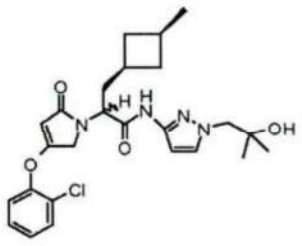


A mistura de estereoisômeros de 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (preparada como no Exemplo 214, 37 mg) foi separada em enantiômeros únicos por cromatografia com fluido supercrítica (SFC) em um Sistema de Cromatografia com fluido supercrítica (SFC) de MultiGRam II de Berger (Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, DE) (Coluna quiral: Revestimento de celulose (Cellucoat) de OD Kromasil, 250 mm x 30 mm i.d., 5 µm-tamanho da partícula, temperatura: 35°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, e 100 bar de contrapressão, 20% de isopropanol como modificador de fase móvel e Detecção de UV: 220 nm) para produzir os dois compostos puros. O segundo pico para eluir foi (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3 -il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida (14 mg) como uma espuma branca: $[\alpha]^{30}_{589}$ = +12,9° (c=0,07,

diclorometano); HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observou-se 487,2107; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,10 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,15 (s, 6 H), 1,65 - 2,04 (m, 5 H), 2,12 - 2,48 (m, 3 H), 3,94 (s, 2 H), 4,15 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J* = 18,0 Hz, 1 H), 4,69 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,69 (br. s., 1 H), 7,17 - 7,40 (m, 4 H), 7,18 - 7,26 (m, 1 H), 7,28 - 7,37 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,75 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 217

2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(CIS-3-METIL-CICLOBUTIL)-PROPIONAMIDA



Uma mistura de éster metílico de ácido (Z)-2-benziloxicarbonil amina-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-acrílico (preparada no Exemplo 214, 275 mg, 0,91 mmol), metanol (10 mL) e 10% de paládio em carbono ativado (50 mg) foi colocada em uma garrafa agitadora Parr. Foi então colocada no aparelho hidrogenador Parr e carregada com hidrogênio a 40 psi e agitada por 1 h. Depois desse tempo, o catalisador foi filtrado através de um tampão de celite e o filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir éster metílico de ácido 2-amina-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propiônico (134 mg, 86%) como um óleo amarelo pálido.

Em uma pequena garrafa de pressão colocou-se uma mistura éster metílico de ácido 2-amina-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiônico (133 mg, 0,78 mmol), acetonitrila (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (200 µL, 0,94 mmol) e a mistura resultante aquecida a 80°C. A esta mistura adicionou-se éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 61, 250 mg, 0,78 mmol) em diclorometano (5 mL) e o tubo vedado e aquecido a 100°C durante a noite. A mistura foi então resfriada e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de 40S, 20% de acetato de etila/hexanos para 40% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiônico (103 mg, 36%) como uma goma de âmbar: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{22}NO_4Cl$ $[M+Na]^+$ 386,1129, observou-se 386,1130.

Em frasco colocou-se éster metílico de ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiônico (102 mg, 0,28 mmol) dissolvida em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (8 mL). A esta mistura adicionou-se hidróxido de lítio monohidratado (25 mg, 0,56 mmol) e a mistura resultante mexida por 1,5 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e particionado entre ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL) e acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiônico (92 mg, 94%) como uma espuma de âmbar

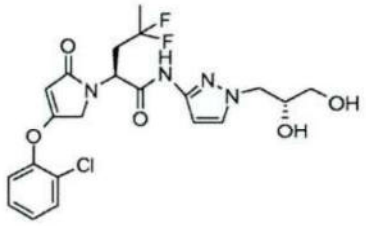
claro: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{18}H_{20}NO_4Cl$ $[M+H]^+$ 350,1154, observou-se 350,1154.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propiônico (92 mg, 0,26 mmol), diclorometano (6 mL) e *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) a 25°C. A essa mistura adicionou-se uma solução de 2,0M de cloreto de oxalil em diclorometano (300 µL, 0,60 mmol) gota a gota, o que resultou em evolução de gás. A mistura foi mexida por 15 min a 25°C e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi regulado em diclorometano (5 mL) e adicionado gota a gota em um outro frasco contendo uma solução de 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada como em US 20080021032, Exemplo 80, 50 mg, 0,31 mmol), diclorometano (5 mL) e 2,6-lutidina (150 µL, 0,52 mmol) a 25°C e mexida por 1 h a 25°C. A mistura foi temperada com metanol e então diluída com diclorometano. A camada orgânica foi então lavada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). a purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de 40S, 33% de acetato de etila/hexanos) e então HPLC de fase reversa produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida, como uma mistura de enantiômeros (17 mg, 13%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 487,2107, observou-se 487,2105; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 (d, J = 6,2 Hz, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H), 1,16 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 - 1,40 (m, 1 H), 1,74 - 2,25 (m, 6 H), 3,90 (s, 2 H), 4,21 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,57 (d, J = 18,3 Hz, 1

H), 4,71 (dd, J = 9,6, 5,8 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 7,9, 1,7 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 1,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,66 (dd, J = 1,9, 1,4 Hz, 1 H), 10,75 (s, I H).

EXEMPLO 218

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4,4-DIFLUORO-PENTANÓICO [1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



Em um frasco sob argônio colocou-se éster 1-metila do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-succínico (3,0 g, 10,67 mmol) e tetrahidrofurano (50 mL). A essa mistura adicionou-se carbonildiimidazola (1,90 g, 11,74 mmol) e a mistura resultante foi mexida a 25°C por 6 h. Em um frasco de fundo redondo separado colocou-se éster de mono t-butila do ácido malônico (1,98 g, 11,74 mmol), tetrahidrofurano (30 mL) e etóxido de magnésio (685 mg, 5,87 mmol) e a mistura resultante mexida a 25°C por 1 h e então concentrada *in vacuo*. O resíduo foi regulado em tetrahidrofurano (15 mL) e adicionado ao frasco contendo o ácido succínico e mistura de carbonildiimidazola e mexido a 25°C por 16 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e particionada entre éter dietílico (200 mL) e uma solução de ácido clorídrico aquosa 0,5N (200 mL). A camada orgânica foi lavada com uma solução de bicarbonato de

sódio aquosa saturada (150 mL), seca em sulfato de sódio e concentrada. A purificação por cromatografia de coluna flash (gel de sílica 60, rede de 230 a 400; 40% de acetato de etila/hexanos) produziu éster 1-metila de éster 6-*t-butila* do ácido (S)-2- benziloxicarbonil amina-4-oxo-hexanodióico (3,04 g, 75%) como um óleo amarelo pálido.

Em um frasco sob argônio colocou-se éster 1-metila de éster 6-*t-butila* do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-oxo-hexanodióico (3,04 g, 8,01 mmol), tolueno (80 mL) e hidrato do ácido sulfônico de para-tolueno (115 mg, 0,61 mmol) e refluxado por 6,5 h e então durante a noite por 16 h em temperatura ambiente. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia de coluna flash (gel de sílica 60, rede de 230 a 400; 50% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-oxo- pentanóico (1,79 g, 80%) como um óleo viscoso amarelo pálido.

Em um frasco sob argônio colocou-se éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-oxo-pentanóico (1,0 g, 3,58 mmol), diclorometano (20 mL) e (dietilamina) trifluoreto sulfúrico (3,80 mL, 28,64 mmol) que foi aquecido a 55°C durante a noite. A mistura foi resfriada e lentamente despejada dentro de uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL) e gelo. A mistura foi extraída com diclorometano, as camadas orgânicas combinadas então lavadas com uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada, uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3 g). a purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de Aspire 40g, 20% de acetato de

etila/hexanos para 33% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4,4-difluoro- pentanóico (578 mg, 53%) como um óleo amarelo.

Em um frasco sob argônio colocou-se éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4,4-difluoro-pentanóico (626 mg, 2,08 mmol), metanol (8 mL) e 10% de paládio em carbono ativado (100 mg). Trietil silano (3 mL) foi adicionado lentamente e a mistura foi mexida a 25°C por 30 min. Uma outra porção de 10% de paládio em carbono ativado (100 mg) e trietil silano (3 mL) foi adicionada e a mistura foi mexida por 30 min. Uma terceira porção de 10% de paládio em carbono ativado (100 mg) e trietil silano (3 mL) foi adicionada e a mistura foi mexida por 30 min. A mistura foi filtrada para remover o catalisador e os sólidos lavados com metanol. O filtrado foi concentrado *in vacuo*, azeotropado com tolueno, dissolvido em diclorometano e concentrado *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 100% de acetato de etila) produziu éster metílico do ácido (S)-2-amina-4,4-difluoro- pentanóico (151 mg) como um líquido incolor transparente.

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-amina-4,4-difluoro- pentanóico (145 mg, 0,87 mmol), acetonitrila (6 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (220 µL, 1,3 mmol) foi aquecida a 80°C. Uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2 enóico (preparada como no Exemplo 61, 306 mg, 0,96 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionada e aquecida a 100°C por 6 h. A mistura foi concentrada com gel de sílica (2 g) e purificada por Cromatografia flash com fase estacionária especial

(Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster metílico do ácido (S)-2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-propoxicarbonil-alilamina]-4,4-difluoro-pentanóico (261 mg) como um óleo amarelo.

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-propoxicarbonil-alilamina]-4,4-difluoro-pentanóico (255 mg, 0,63 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecida em um reator de micro-onda a 140°C por 3,5 h. A mistura foi diluída com diclorometano e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 50% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4- difluoro-pentanóico (100 mg, 32% em duas etapas) como uma goma incolor: HR-ES- MS m/z calculado para $C_{16}H_{16}NO_4ClF_2$ $[M+Na]^+$ 382,0628, observou-se 382,0629.

Em um frasco colocou-se éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro- pentanóico (139 mg, 0,39 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (8 mL) que foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (35 mg, 0,78 mmol) e mexida por 1,5 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e particionado entre ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL) e acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4- difluoro- pentanóico (130 mg, 96%) como uma espuma

de âmbar claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{14}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 346,0652, observou-se 346,0652.

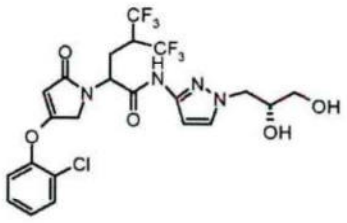
Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro- pentanóico (117 mg, 0,34 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H- pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 82 mg, 0,42 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropietilamina (170 µL, 1,02 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina) fosfônio (225 mg, 0,51 mmol) e mexida durante a noite a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL) seca em sulfato de sódio e concentrada com gel de sílica (2 g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Aspire 40 g coluna, 20% de acetato de etila/hexanos) produziu ácido (S)-2-[4-(2- cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro pentanóico [1-((R)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (72 mg, 40%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{27}N_4O_5ClF_2$ $[M+Na]^+$ 547,1530, observou-se 547,1531.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (70 mg, 0,13 mmol), metanol (3 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico (5 mg, 0,15 mmol). A mistura foi mexida a 25°C por 24 h e então concentrada *in vacuo* e dissolvida em acetato de etila e concentrada *in vacuo* com gel

de sílica (1 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(AnaLogix SF15-12g de coluna, 100% de acetato de etila para 10% de metanol/acetato de etila) produziu ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro pentanóico [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (52 mg, 82%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{23}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 485,1398, observou-se 485,1396; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,66 (t, J = 19,3 Hz, 3 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1 H), 4,01 - 4,17 (m, 1 H), 4,30 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,47 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,95 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,12 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,55 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,85 (s, 1 H).

EXEMPLO 219

ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-5,5,5-TRIFLUORO-4-TRIFLUOROMETIL PENTANÓICO [1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (5 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por 2 a 3 min. Esta solução foi então tratada com ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (505 mg, 1,83 mmol)

vedada e aquecida a 50°C durante a noite, e então a 25°C durante a semana. A mistura foi concentrada *in vacuo*, azeotropada com acetonitrila e seca sob alto vácuo para produzir sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (478 mg, 90%) como um sólido branco acinzentado.

Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (475 mg, 1.59 mmol), acetonitrila (20 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (190 µL, 1,75 mmol) que foi mexido a 25°C por 30 min. A mistura foi então transferida para uma garrafa de pressão e aquecida a 80°C. Depois desse tempo, uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 560 mg, 1,75 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (190 µL, 1,75 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e então a 120°C por outras 24 h. A mistura foi aquecida com gel de sílica (2 g) e purificada por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 11% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5,5,5- trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (144 mg) como um óleo âmbar.

Uma solução de éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (144 mg, 0,29 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 180°C por 3 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (1,2 g). A purificação por

cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de AnaLogix 25g, 16% de acetato de etila/hexanos para 33% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (52 mg, 7% em duas etapas) como um óleo âmbar: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{14}NO^4ClF_6$ $[M+H]^+$ 446,0589, observou-se 446,0588.

Uma mistura de éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4- trifluorometil pentanóico (48 mg, 0,11 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (2 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (11 mg, 0,22 mmol) e mexida por 2 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e então diluída com água e o pH ajustado para pH = 6 com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para produzirem ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (35 mg, 75%) como um sólido marfim: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{12}NO_4ClF_6$ $[M+H]^+$ 432,0432, observou-se 432,0433.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico (31 mg, 0,072 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 20 mg, 0,086 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1 mL). A esta mistura adicionou-se *N,N*- diisopropiletilamina (35 µL, 0,22 mmol) e

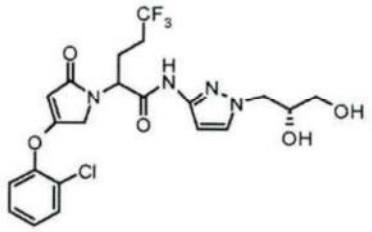
hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina)fosfônio (48 mg, 0,11 mmol) e mexeu-se durante a noite a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (15 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (10 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (10 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (10 mL), seca em sulfato de sódio, e concentrada com gel de sílica (1,5 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de AnaLogix 12g, 40% de acetato de etila/hexanos) produziu ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (34 mg, 77%) como uma espuma colorida creme: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{25}N_4O_5ClF_6$ $[M+H]^+$ 611,1491, observou-se 611,1487.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se ácido 2 -[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3 -il]-amida (32 mg, 0,05 mmol), metanol (2 mL) e hidrato do ácido *p*-tolueno sulfônico (5 mg, 0,15 mmol) e mexida a 25°C por 48 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e então regulada em acetato de etila/metanol e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (1,5g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de AnaLogix SF15-12g, 100% de acetato de etila para 10% de metanol/acetato de etila) produziu ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-trifluorometil pentanóico [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H- pirazol-3 -il] -

amida (25 mg, 84%) como uma goma incolor: HR-ES-MS m/z calculada para $C_{22}H_{21}N_4O_5ClF_6$ $[M+H]^+$ 571,1178, observou-se 571,1177; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,20 - 2,37 (m, 1 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 3,21 - 3,32 (m, 2 H), 3,71 - 3,82 (m, 1 H), 3,82 - 3,98 (m, 2 H), 4,10 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1 H), 4,29 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 17,9 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,5 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 4,89 - 4,98 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 1 H), 7,43 - 7,53 (m, 3 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 10,91 (s, 1 H).

EXEMPLO 220

ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-5,5,5-TRIFLUORO PENTANÓICO [1- ((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (20 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por 2 a 3 min. Esta solução foi então tratada com ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro pentanóico (0,92 g, 5,37 mmol) e mexida a 50°C por 24 h e então colocada em um refrigerador durante o fim de semana. A mistura foi concentrada *in vacuo*, azeotropada com acetonitrila e seca em alto vácuo para produzir sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro pentanóico (1,19 g, 100%) como um sólido branco.

Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro pentanóico (1,19 mg, 5,37 mmol), acetonitrila (40 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,91 mmol) que foi mexida a 25°C por 30 min. A mistura foi então transferida para uma garrafa de pressão e aquecida a 80°C. A mistura foi então tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 mL, 5,91 mmol) e uma solução de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 61, 1,88 g, 5,91 mmol) em acetonitrila (8 mL). A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e então concentrada com gel de sílica (3 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de AnaLogix 40 g, 16% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro- fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5,5,5-trifluoro-pentanóico (1,43 g) como um óleo âmbar.

Uma solução de éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5, 5, 5-trifluoro pentanóico (1,43 g, 3,78 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 180°C por 3 h. A mistura foi então resfriada e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3g). A purificação por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 50% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5, 5, 5-trifluoro pentanóico (1,02 g, 50% em duas etapas) como um óleo âmbar: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{15}NO_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 378,0715, observou-se 378,0716.

Uma mistura de éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro pentanóico (1,02 g, 2,70 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (30 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (270 mg, 5,40 mmol). A mistura foi mexida por 2 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano, diluída com água e o pH ajustado para pH = 5 com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro pentanóico (766 mg, 78%) como um sólido colorido creme: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{13}NO_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 364,0558, observou-se 364,0557.

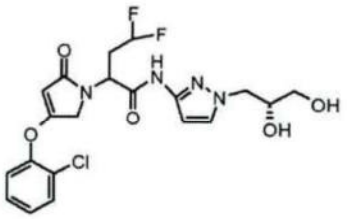
Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro pentanóico (182 mg, 0,50 mmol) e 1-((R)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 118 mg, 0,60 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL). Esta mistura foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (250 µL, 1,5 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina)fosfônio (330 mg, 0,75 mmol) e mexida durante a noite a 25°C. Depois desse tempo, a reação foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), seca em sulfato de sódio e concentrada com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 80% de

acetato de etila/hexanos) produziu ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (216 mg, 79%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{26}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 543,1617, observou-se 543,1619.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1- ila] -5 ,5 ,5 -trifluoro pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil- [1,3] dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol- 3-il]-amida (210 mg, 0,39 mmol), metanol (5 mL) e hidrato do ácido *p*-tolueno sulfônico (17 mg). Esta mistura foi mexida a 25°C por 16 h e então diluída com diclorometano e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Aspire, 40 g de coluna, 100% de acetato de etila para 5% de metanol/acetato de etila) produziu ácido 2-[4-(2-cloro- fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro pentanóico [1-((R)-2,3-dihidróxi- propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (140 mg, 71%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{21}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 503,1304, observou-se 503,1300; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,46 (m, 4 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,68 - 3,82 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz, 1 H), 4,32 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,53 (m, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,78 (dd, J = 9,1, 5,1 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (m, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 3 H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 221

2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)- 1H-PIRAZOL-3-IL] -4,4-DIFLUORO-BUTIRAMIDA



Em uma frasco sob argônio colocou-se anidrido tríflico (10,22 mL, 61 mmol) e diclorometano (10 mL) e isso foi resfriado a -70°C. A esta mistura resfriada adicionou-se lentamente uma solução de 2,2-difluoroetanol (5,00 g, 61 mmol) e trietilamina (8,5 mL, 61 mmol) em diclorometano (10 mL). Depois que essa adição foi concluída, a mistura foi amornada a 25°C e então concentrada *in vacuo*. Este material foi destilado a 60°C e 50 mm de Hg que produziu éster etílico 2,2-difluoro do ácido trifluorometano sulfônico (9,74 g, 75%) como um óleo incolor.

Em um frasco sob argônio colocou-se dimetilacetamida malonata (8,95 g, 40,15 mmol), tetrahidrofurano (60 mL) e t-butóxido de potássio (4,86 g, 40,15 mmol). Esta suspensão foi vigorosamente mexida em temperatura de refluxo por 1,5 h. A esta mistura adicionou-se com cuidado éster etílico 2,2-difluoro do ácido trifluorometano sulfônico (9,74 g, 45,99 mmol) e refluxado por mais 3 h adicionais, resfriada em temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila (100 mL) e lavado com solução de ácido clorídrico aquosa 0,5N (2 x 50 mL), água (2 x 50 mL), solução de

bicarbonato de sódio aquosa saturada (50 mL), solução de solução de hidróxido de sódio aquosa 1N (50 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O éter dietílico (60 mL) e acetato de etila foram adicionados para dissolver os sólidos e a solução foi armazenada no refrigerador, os sólidos foram coletados por filtração e lavados com éter dietílico que produziu um sólido branco (0,6 g). O filtrado foi então purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica 60, rede de 230 a 400; 40% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster dietílico do ácido 2-acetilamina-2-(2,2-difluoro-etil) malônico (8,34 g, combinado com acima de 8,94 g, 79%) como um sólido rosa claro.

Em um frasco colocou-se éster dietílico do ácido 2-acetilamina-2-(2,2-difluoro-etil) malônico (8,94 g, 31,78 mmol) e ácido clorídrico aquoso 6N (140 mL). Esta mistura foi refluxada durante a noite. Depois desse tempo, a mistura foi resfriada para a temperatura ambiente e extraída com éter dietílico (100 mL) a camada aquosa foi concentrada *in vacuo*, azeotropada com acetonitrila e seca sob alto vácuo para produzir sal cloridrato do ácido 2-amina-4,4-difluoro butírico (5,39 g, 97%) como um sólido colorido creme.

O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (20 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por 2 a 3 min. Esta solução foi então tratada com sal cloridrato do ácido 2-amina-4,4-difluoro butírico (1,00 g, 5,70 mmol) e aquecida a 50°C por 16 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e o nitrogênio efervecido por 5 min, concentrado *in vacuo* e azeotropado com acetonitrila e seco sob alto vácuo para produzir sal cloridrato do éster metílico

do ácido 2-amina-4,4-difluoro butírico (1,09 g) como um sólido branco.

Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-4,4-difluoro butírico (1,08 g, 5,70 mmol), acetonitrila (40 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 mL, 6,38 mmol) que foi mexida a 25°C por 30 min. A mistura foi então transferida para uma garrafa de pressão e aquecida a 80°C. A mistura foi então tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (1,03 mL, 6,38 mmol) e uma solução de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 61, 2,00 g, 6,27 mmol) em acetonitrila (10 mL). A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e então concentrada com gel de sílica (4 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de AnaLogix 40 g, 16% de acetato de etila/hexanos) produziu éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-(3,3-difluoro-1-metoxicarbonil-propilamina)-but-2-enóico (1,19 g) como um óleo âmbar.

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-(3,3-difluoro-1-metoxicarbonil-propilamina)-but-2-enóico (1,19 g, 3,04 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 180°C por 3 h. A mistura foi então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 50% acetato de etila/hexanos) produziu ácido butírico éster 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro metílico (794 mg, 40% em duas

etapas) como um óleo âmbar: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{15}H_{14}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 346,0652, observou-se 346,0651.

Uma mistura de éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro butírico (790 mg, 2,28 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (20 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (230 mg, 4,56 mmol). A mistura foi mexida por 2 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e então diluída com água, e o pH ajustado para pH = 5 com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro butírico (571 mg, 75%) como um sólido colorido creme: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{12}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 332,0496, observou-se 332,0496.

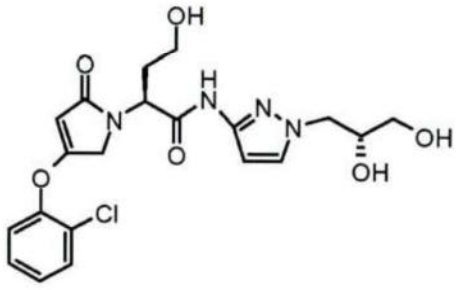
Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-4,4-difluoro butírico (166 mg, 0,50 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 118 mg, 0,60 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL). A essa mistura adicionou-se *N,N*-diisopropietilamina (250 µL, 1,5 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina) fosfônio (330 mg, 0,75 mmol) e mexeu-se durante a noite a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), seca em sulfato de sódio, e então concentrada com gel de

sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 80% de acetato de etila/hexanos) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1 -H-pirazol-3-il]-4,4-difluoro-butiramida (185 mg, 72%) como uma espuma colorida creme: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{25}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 511,1555, observou-se 511,1555.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4-difluoro- butiramida (180 mg, 0,35 mmol), metanol (5 mL) e hidrato do ácido *p*-tolueno sulfônico (20 mg). A mistura foi mexida a 25°C por 16 h e então diluída com diclorometano e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Aspire, 40 g coluna, 100% de acetato de etila para 5% de metanol/acetato de etila) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2- oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-difluoro- butiramida (109 mg, 66%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{21}N_4O_5ClF_2$ $[M+Na]^+$ 493,1061, observou-se 493,1057; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,43 (m, 2 H), 3,19 - 3,31 (m, 2 H), 3,76 (br. s., 1 H), 3,85 (dd, J = 13,3, 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (dd, J = 13,3, 3,8 Hz, 1 H), 4,35 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,45 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,70 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,93 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 4,94 - 5,02 (m, 1 H), 6,10 (tt, J = 56,1, 4,2 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 10,76 (s, 1 H).

EXEMPLO 222

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI- PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-4-HIDRÓXI-BUTIRAMIDA



Em um frasco sob argônio colocou-se éster 1-metila do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina succínico (7,00 g, 24,89 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL) e resfriado a -5°C. A esta mistura adicionou-se uma solução de 1,0M de borano em tetrahidrofurano (50,6 mL, 50,6 mmol), lentamente durante um período de 15 min. Depois de a adição ser concluída, a mistura foi mexida a 0°C por 5 h e então temperada através de adição lenta de uma solução de ácido cítrico aquosa de 10% (100 mL) e então éter dietílico (100 mL). A mistura foi então extraída com éter dietílico (3 x 50 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com uma solução de 1:1 de água: solução de cloreto de sódio aquosa saturada (50 mL), seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia de coluna flash (gel de sílica 60, rede de 230 a 400; 40% de acetato de etila/hexanos para 80% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do

ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-hidróxi butírico (4,50 g, 68%) como um óleo viscoso incolor.

Em um frasco sob argônio colocou-se éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-hidróxi- butírico (535 mg, 2,0 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL). A esta mistura adicionou-se então imidazol (330 mg, 4,8 mmol) e cloreto de *t*-butil dimetil ácido acético a (360 mg, 2,4 mmol) e dentro de um minuto os sólidos começaram a aparecer e *N,N*-dimetilformamida (1 mL) foi adicionada para solubilizar o material. A mistura foi mexida por 16 h a 25°C e então diluída com água (50 mL) e a camada aquosa extraída com éter dietílico (2 x 50 mL) seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi) butírico (478 mg, 63%) como um óleo incolor.

Em uma garrafa agitadora Parr colocou-se éster metílico do ácido (S)-2-benziloxicarbonil amina-4-(t-butil-dimetil- silaniloxi) butírico (478 mg, 1,25 mmol), metanol (10 mL) e 10% de paládio em carbono ativado (100 mg). A garrafa foi colocada no Agitador Parr e carregada com hidrogênio para 40 psi e agitada por 1,5 h. Depois deste tempo, a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado *in vacuo* para produzir éster metílico do ácido (S)-2-amina-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi) butírico (291 mg, 94%) como um óleo incolor.

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-amina-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi) butírico (291 mg, 1,18 mmol),

acetonitrila (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (300 µL, 1,77 mmol) foi aquecida a 80°C e uma então solução de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 414 mg, 1,29 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi então aquecida a 100°C por 16 h. Depois deste tempo, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de AnaLogix 40 g, 16% de acetato de etila/hexanos) produziu éster etílico de ácido 4-[(S)-3-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propilamina]-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (501 mg) como um óleo amarelo claro.

Uma solução de éster etílico de ácido 4-[(S)-3-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metoxicarbonil-propilamina]-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (495 mg, 1,02 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 140°C por 3 h. Depois desse tempo, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 50% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] butírico (255 mg, 49% em duas etapas) como um óleo dourado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{30}NO_5ClSi$ $[M+Na]^+$ 462,1474, observou-se 462,1473.

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] butírico (250 mg, 0,57 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano: água (8 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (48 mg, 1,14 mmol) e mexida por 1,5 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e diluída com água (10 mL) e o pH ajustado para pH = 5 com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram então secas e concentradas *in vacuo* para produzirem ácido (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro- fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] butírico (195 mg, 81%) como uma espuma marfim: HR- ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{28}NO_5ClSi$ $[M+H]^+$ 426,1498, observou-se 426,1498.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4- (2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] butírico (190 mg, 0,45 mmol) e 1- ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 105 mg, 0,54 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (3 mL). A esta mistura adicionou-se *N,N*- diisopropiletilamina (220 µL, 1,34 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamina) fosfônio (295 mg, 0,57 mmol) e mexeu-se por 5 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com a solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e solução de cloreto de sódio aquosa saturada (25 mL) seca em sulfato de sódio, e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação

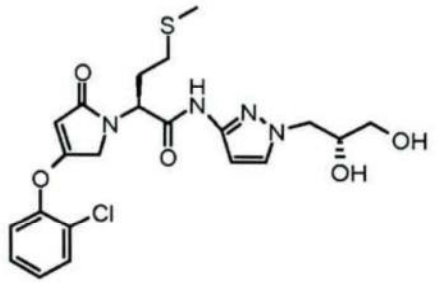
por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 80% de acetato de etila/hexanos) produziu (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (131 mg, 49%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{29}H_{41}N_4O_6ClSi$ $[M+H]^+$ 605,2557, observou-se 605,2559.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se (S)-4-(*t*-butil-dimetil-silaniloxi)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida (128 mg, 0,21 mmol), metanol (5 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico monohidratado (10 mg) e mexeu-se a 25°C por 16 h. A mistura foi então concentrada e tratada com acetato de etila e metanol para solubilizar o material e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (1 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(AnaLogix, 25 g de coluna, 100% de acetato de etila para 20% de metanol/acetato de etila) produziu o material que não era puro. Uma segunda purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(AnaLogix, 25 g de coluna, 100% de acetato de etila para 20% de metanol/acetato de etila) produziu (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidróxi-butiramida (43 mg, 45%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{23}N_4O_6Cl$ $[M+H]^+$ 451,1379, observou-se 451,1379; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,88 - 2,06 (m, 2 H), 3,23 - 3,31 (m, 2 H), 3,37 - 3,50 (m, 2 H), 3,72 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,9, 7,9 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J =

13,5, 3,9 Hz, 1 H), 4,29 (d, *J* = 18,3 Hz, 1 H), 4,50 - 4,60 (m, 2 H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,84 (dd, *J* = 8,4, 5,4 Hz, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,3 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,34 - 7,41 (m, 1 H), 7,43 - 7,57 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 10,59 (s, 1 H).

EXEMPLO 223

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI- PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-4-METILSULFANIL-BUTIRAMIDA



Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico (L)-metionina (1,10 g, 5,5 mmol), acetonitrila (25 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 6,6 mmol) e a mistura foi mexida a 60°C por 1 h. Depois desse tempo, uma outra porção de *N,N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 6,16 mmol) foi adicionada e a temperatura subiu para 80°C, e uma mistura de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 1,60 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionada lentamente. Depois de a adição ser concluída, a mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e então concentrada *in vacuo* com gel de sílica (4 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária

especial (Biotage)(Coluna de AnaLogix 40 g, 16% de acetato de etila/hexanos) produziu éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-propilamina)-but-2- enóico (1.56 g) como um óleo amarelo.

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-((S)-1-metoxicarbonil-3-metilsulfanil-propilamina)-but-2- enóico (1,56 g, 3,88 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 140°C por 3 h. Depois desse tempo, a mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (4 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 50% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil butírico (477 mg, 24% em duas etapas) como um óleo dourado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{16}H_{18}NO_4ClS$ $[M+Na]^+$ 378,0537, observou-se 378,0538.

Uma mistura de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metilsulfanil butírico (513 mg, 1,44 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (20 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (120 mg, 2,88 mmol) e mexida por 1,5 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e particionado entre o ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL) e o acetato de etila (20 mL). A camada orgânica foi separada, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-

fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metilsulfanil butírico (438 mg, 89%) como uma goma de âmbar claro.

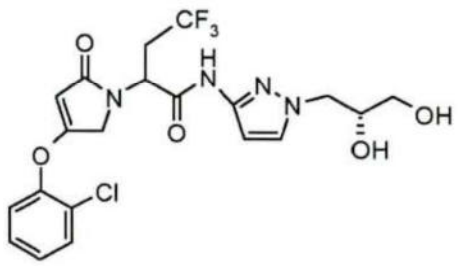
Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-4-metilsulfanil butírico (171 mg, 0.,50 mmol) e 1-((R)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 118 mg, 0,60 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL). A esta mistura adicionou-se *N,N*-diisopropietilamina (250 µL, 1,5 mmol) e hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina) fosfônio (331 mg, 0,75 mmol) e a mistura foi mexida por 3,5 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (30 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL) seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 100% de acetato de etila) produziu (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida (121 mg, 46%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{29}N_4O_5ClS$ $[M+H]^+$ 521,1620, observou-se 521,1622.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -N- [1-((R)-2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-il-metil)- 1H-pirazol-3 -il]-4-metilsulfanil-butiramida (118 mg, 0,23 mmol), metanol (5 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico monohidratado (9 mg). A mistura foi mexida a 25°C por 16 h e então concentrada *in vacuo*,

dissolvida em acetato de etila com um pouco de metanol para solubilizar o material e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (1 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(AnaLogix, 12g de coluna, 100% de acetato de etila para 10% de metanol/acetato de etila) produziu (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida (80 mg, 74%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{25}N_4O_5ClS$ $[M+H]^+$ 481,1307, observou-se 491,1307; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96 - 2.19 (m, 2 H), 2.09 (s, 3 H), 2.29 - 2.48 (m, 2 H), 3,21 - 3,33 (m, 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd, *J* = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J* = 18,2 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,78 - 4,86 (m, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H), 6,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,47 (td, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 7,50 - 7,55 (m, 2 H), 7,66 (dd, *J* = 7,8, 1,4 Hz, 1 H), 10,72 (s, 1 H).

EXEMPLO 224

2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)- 1H-PIRAZOL-3-IL]-4,4,4-TRIFLUORO-BUTIRAMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (5 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por 2 a 3 min. Esta solução foi então tratada com sal cloridrato do ácido 2-amina-4,4,4-trifluoro butírico (450 mg, 2,32 mmol) vedada e mexida a 50°C por 16 h durante a noite. A mistura foi então resfriada e o gás nitrogênio efervecido através da mistura por 5 min, concentrado *in vacuo*, azeotropado com acetonitrila e seco sob alto vácuo para produzir sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-4,4,4-trifluoro butírico (474 mg, 98%) como um sólido branco.

Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-4,4,4-trifluoro butírico (472 mg, 2,27 mmol), acetonitrila (20 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (410 µL, 2,54 mmol). Esta mistura foi mexida a 25°C por 30 min e então amornada a 80°C e uma solução de *N,N*-diisopropiletilamina (410 µL, 2,54 mmol) e éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 61, 800 mg, 2,50 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi adicionado lentamente. Depois de a adição ser concluída, a mistura foi então aquecida a 100°C por 16 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* com gel de sílica (3 g) e purificada por Cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de AnaLogix 40 g, 16% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-(3,3,3-trifluoro-1-metoxicarbonil-propilamina)-but-2-enóico (412 mg) como um óleo amarelo.

Uma solução de éster etílico de ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-(3, 3, 3-trifluoro-1-metoxicarbonil-propilamina)-but-2-enóico (410 mg, 1,00 mmol) em acetonitrila (4 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido

em um reator de micro-onda a 150°C por 3 h. A mistura foi então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 16% de acetato de etila/hexanos para 33% de acetato de etila/hexanos) produziu éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4- trifluoro butírico (153 mg, 17% em duas etapas) como um óleo amarelo.

Uma mistura de éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluoro butírico (212 mg, 0,58 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (8 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (55 mg, 1,16 mmol) e mexida por 1,5 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e então diluída com água (10 mL) e o pH ajustado para pH = 4 com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram então secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4- trifluoro butírico (149 mg, 73%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{14}H_{11}NO_4ClF_3$ $[M+Na]^+$ 372,0221, observou-se 372,0224.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-4,4,4-trifluoro butírico (144 mg, 0,41 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 97 mg, 0,49 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (4 mL). A esta mistura adicionou-se *N,N*-diisopropietilamina (200 µL, 1,23 mmol) e hexafluorofosfato

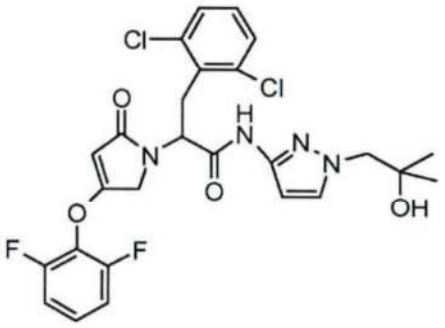
de (benzotriazol-1-ilóxi)tris(dimetilamina) fosfônio (271 mg, 0,62 mmol) e mexeu-se por 16 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com acetato de etila (25 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (25 mL), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (25 mL), seca em sulfato de sódio, e então concentrada com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(Coluna de Aspire 40g, 80% de acetato de etila) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil- [1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluoro-butiramida (168 mg, 77%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{24}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 529,1460, observou-se 529,1457.

Em um frasco de fundo redondo colocou-se 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1-H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluoro- butiramida (164 mg, 0,31 mmol), metanol (5 mL) e ácido *p*-tolueno sulfônico monohidratado (15 mg). A mistura foi mexida a 25°C por 16 h e então concentrada *in vacuo* com gel de sílica (1,3 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de Aspire, 100% de acetato de etila para 5% de metanol/acetato de etila) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-trifluoro-butiramida (116 mg, 77%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{20}N_4O_5ClF_3$ $[M+H]^+$ 489,1147, observou-se 489,1148; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,80 - 3,13 (m, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 2 H), 3,70 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (dd, J = 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,10 (dd, J = 13,4, 3,9 Hz,

1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,72 (t, J = 5,6 Hz, 1 H), 4,84 (s, 1 H), 4,95 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 5,18 (dd, J = 9,4, 3,9 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,31 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 10,92 (s, 1 H).

EXEMPLO 225

3-(2,6-DICLORO-FENIL)-2-[4-(2,6-DIFLUORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1- (2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (20 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por 2 a 3 min. Esta solução foi então tratada com (L)-2,6-diclorofenil alanina (1,00 g, 4,28 mmol) e mexida a 50°C por 16 h e então 25°C durante o fim de semana. A mistura foi concentrada *in vacuo*, azeotropada com acetonitrila e seca sob alto vácuo para produzir sal cloridrato do éster metílico de ácido 2-amina-3-(2,6-dicloro-fenil) propiônico (1.00 g,82%) como um sólido branco.

Em um frasco colocou-se sal cloridrato do éster metílico de ácido 2-amina-3-(2,6-dicloro-fenil) propiônico (313 mg, 1,10 mmol), acetonitrila (5 mL) e *N,N*-

diisopropiletilamina (200 µL, 1,23 mmol). Esta mistura foi mexida a 60°C por 1 h e então resfriada para 25°C. A mistura foi então tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (200 µL, 1,23 mmol) e aquecida a 80°C e uma solução de éster etílico de ácido 4-bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 36, 321 mg, 1,00 mmol) em acetonitrila (1 mL) foi adicionada lentamente. A mistura foi aquecida a 100°C por 16 h e então colocada em um tubo de micro-onda vedado e aquecida a 140°C por 1 h no micro-ondas. A mistura foi então concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(coluna de 40S, 10% de acetato de etila/hexanos para 100% de acetato de etila) produziu éster metílico de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (58 mg, 12%) como um óleo dourado: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{20}H_{15}NO_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 442,0419, observou-se 442,0420.

Uma mistura de éster metílico de ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (56 mg, 0,13 mmol) em uma solução de 1:1 de tetrahidrofurano:água (4 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (11 mg, 0,26 mmol). A mistura foi então mexida por 1 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* para remover o tetrahidrofurano e então diluída com ácido clorídrico aquoso 1N até que o pH fosse ácido e então extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (40 mg, 74%) como um sólido de cor castanha:

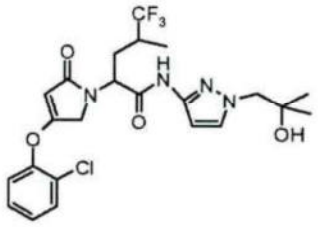
HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{13}NO_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 428,0263, observou-se 428,0263.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluoro- fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (38 mg, 0,089 mmol) em diclorometano (3 mL) e *N,N*-dimetilformamida (3 gotas) a 25°C. A esta mistura foi então adicionada uma solução de 2,0M de cloreto de oxalil em diclorometano (50 µL, 0,10 mmol) gota a gota que resultou em evolução de gás. A mistura foi então mexida por 15 min a 25°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi regulado em diclorometano (3 mL) e adicionado gota a gota em um frasco contendo uma solução de 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada como em US 20080021032, Exemplo 80, 17 mg, 0,107 mmol), diclorometano (3 mL) e 2,6-lutidina (50 µL, 0,18 mmol) a 25°C. A mistura foi então mexida por 1 h a 25°C e então temperada com metanol e diluída com diclorometano. Esta mistura foi então lavada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N, seca em sulfato de sódio e concentrada *in vacuo* com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia flash com fase estacionária especial (Biotage)(25% de acetato de etila/hexanos) produziu 3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (18 mg, 36%) como uma espuma de âmbar claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{24}N_4O_4Cl_2F_2$ $[M+H]^+$ 565,1216, observou-se 565,1216; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H), 3,34 - 3,51 (m, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 4,19 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,55 (d, J = 18,3 Hz, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,98 (s, 1 H), 5,03 (dd, J = 8,2, 6,0 Hz, 1 H), 6,50 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,2, 7,7 Hz, 1

H), 7,35 (t, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,38 - 7,48 (m, 3 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,68 (s, 1 H).

EXEMPLO 226

ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-5,5,5-TRIFLUORO-4-METIL PENTANÓICO [1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (25 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por ~2 min. Esta solução foi então tratada com ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (1,0 g, 5,4 mmol) e aquecida a 50°C por 16 h. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* e azeotropada com acetonitrila para produzir sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico impuro (1,3 g, pequena impureza de solvente).

Uma suspensão de sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (814 mg, 3.,5 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (818 µL, 5,3 mmol) e aquecida por 1 h a 60°C. A mistura foi então resfriada para 25°C e uma outra porção de *N,N*-diisopropiletilamina (818 µL, 5,3 mmol) e acetonitrila (5 mL) foi adicionada. A mistura foi então aquecida a 80°C e lentamente tratada com uma solução de éster

etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 61, 1,0 g, 3,14 mmol) em acetonitrila (3 mL). A temperatura foi então aumentada para 100°C e a mistura mexida por 16 h. Depois desse tempo, uma mistura foi concentrada para aproximadamente 5 mL volume total e colocada em um tubo vedado e aquecido durante a noite a 100°C. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo*, diluída com diclorometano e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N (15 mL), água (15 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL). A camada orgânica foi seca em sulfato de magnésio concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (24 g de coluna, 10% de acetato de etila/hexanos para 40% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (726 mg, 53%) como um óleo amarelo.

Uma solução de éster metílico do ácido 2-[2-(2-cloro-fenóxi)-3-etoxicarbonil-alilamina]-5, 5, 5-trifluoro-4-metil pentanóico (726 mg, 1,66 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-onda vedado e aquecido em um reator de micro-onda a 140°C por 2,5 h. A mistura foi então concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash(12 g de coluna, 10% de acetato de etila/hexanos para 40% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (379 mg, 58%) como um óleo amarelo.

Em um frasco colocou-se éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-

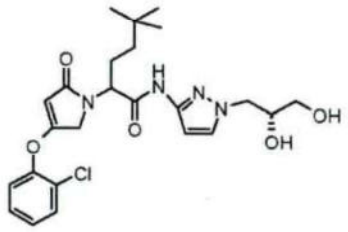
trifluoro-4-metil pentanóico (614 mg, 1,56 mmol) dissolvido em tetrahidrofurano (10 mL). A esta mistura a 25°C adicionou-se uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (131 mg, 3,13 mmol) em água (10 mL). A mistura foi então mexida por 2 h a 25°C. Depois de tal tempo, a mistura foi tratada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N até pH = 2 e extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). Os orgânicos foram combinados e secos em sulfato de magnésio, filtrados e concentrados *in vacuo* para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1-il]-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (575 mg, 98%) como um sólido amarelo alaranjado.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio colocou-se ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico (575 mg, 1,52 mmol) em diclorometano (25 mL). A esta mistura adicionou-se 1-(3-dimetilaminapropil)-3- etilcarbodiimida (296 µL, 1,67 mmol) e 1-hidroxibenzotriazol (216 mg, 1,59 mmol) e mexeu-se a 25°C por 2 h. Depois desse tempo, 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada em US 20080021032, Exemplo 80, 283 mg, 1,83 mmol) foi adicionado e a mistura mexida por 16 h a 25°C. Depois desse tempo, a mistura foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquosa 1N (10 mL), água (10 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL) seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (12 g de coluna, 20% de acetato de etila/hexanos para 80% de acetato de etila/hexanos) produziu ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-trifluoro-4-metil pentanóico

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)- 1H-pirazol-3-il]-amida (460 mg, 59%) como uma espuma amarela: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{26}N_4O_4ClF_3$ $[M+H]^+$ 515,1668, observou-se 515,1664; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H), 1,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 1,89 - 2,19 (m, 2 H), 2,30 (m, 1 H), 3,94 (s, 2 H), 4,28 (m, 1 H), 4,31 (m, 1 H), 4,90, 4,91 (2 x s, 1 H), 5,00 (dd, *J* = 4,8, 10,9 Hz, 1 H), 6,68 (br. s., 1 H), 7,20 - 7,37 (m, 4 H), 7,49 (d, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 8,65, 8,89 (2 x br. s., 1 H).

EXEMPLO 227

ÁCIDO 2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-5,5-DIMETIL HEXANÓICO[1- ((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL] AMIDA



O gás cloreto de hidrogênio foi efervecido através de metanol (10 mL) em uma garrafa de pressão a 0°C por ~2 min. Esta solução foi então tratada com ácido 2-*t*-butoxicarbonilamina-5,5-dimetil hexanóico(300 g, 1,16 mmol) e aquecida a 50°C por 16 h. Depois desse tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* e azeotropada com acetonitrila para produzir sal cloridrato do éster metílico do ácido 2-amina-5,5-dimetil hexanóico (283 mg).

Uma suspensão de sal clorídrico do éster metílico do ácido 2-amina-5,5-dimetil hexanóico (100 mg, 0,48 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina

(113 µL, 0,72 mmol) e aquecida por 1 h a 60°C. A mistura foi então resfriada para 25°C e uma outra porção de *N,N*-diisopropiletilamina (113 µL, 0,72 mmol) e acetonitrila (1 mL) foi adicionada. A mistura foi aquecida para 80°C e lentamente tratada com uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but- 2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 140 mg, 0,43 mmol) em acetonitrila (1 mL). A temperatura foi então aumentada para 100°C e a mistura foi mexida por 1 h. Depois deste tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo*, diluída com diclorometano e lavada com água (10 mL), uma solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. A purificação foi cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (8 g de coluna, 2% de acetato etílico/hexanos para 35% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 2-[1-(2-cloro-fenóxi)-2- etoxicarbonil-vinilamina]-5,5-dimetil-hexanóico (66 mg) como um óleo incolor transparente.

Uma solução de éster etílico do ácido 2-[1 -(2-cloro-fenóxi)-2-etoxicarbonil-vinilamina]-5,5-dimetil-hexanóico (66 mg, 0,16 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-ondas e aquecida em um reator de micro-ondas a 140°C por 1 h, 160°C por 1,5 h, e 120°C por 2 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e então purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (8 g coluna, 2% acetato etílico/hexanos to 35% acetato etílico/hexanos) que produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5- dimetil-éster etílico do ácido hexanóico (34 mg, 20% em duas etapas) como um óleo amarelo claro. Em um frasco foi colocado 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5- dimetil-éster etílico do ácido

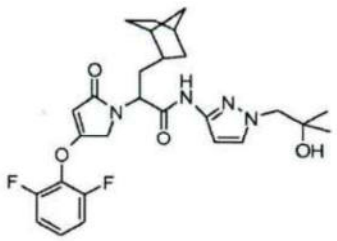
hexanóico (34 mg, 0,093 mmol) em tetrahidrofurano (2 mL). A esta mistura a 25°C foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (8 mg, 0,19 mmol) em água (2 mL). A mistura foi então mexida 1,5 h a 25°C e então tratada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N to pH = 2 e extraída com acetato etílico (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir ácido 2- [4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil- hexanóico (32 mg, 98%) como um sólido amarelo claro.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil- hexanóico (32 mg, 0,091 mmol) em diclorometano (3 mL). A esta mistura foi adicionada 1-(3-dimetilaminapropil)-3-etilcarbodiimida (20 µL, 0,10 mmol) e 1-hidoxibenzotriazola (13 mg, 0,096 mmol) e mexida a 25°C por 2 h. Depois deste período de tempo , 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 21 mg, 0,109 mmol) foi adicionada e mexida por 16 h a 25°C. Depois deste tempo, a mistura foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL), água (10 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação foi cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g coluna, 30% acetato etílico/hexanos to 100% acetato etílico/hexanos) produziu 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil- ácido hexanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida (14 mg, 29%) como um óleo incolor.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro -pirrol- 1 -il]-5,5-dimetil-ácido hexanóico [1 -((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-il- metil)-1H-pirazol-3 -il] -amida (14 mg, 0,026 mmol) em metanol (2 mL). A esta mistura adicionou-se então ácido p-tolueno sulfônico monohidratado (1 mg, 0,004 mmol) e mexida a 25°C por 16 h. Depois deste período de tempo , a mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 100% de acetato etílico para 40% de metanol/acetato etílico) para produzir ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil hexanóico [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il] amida (10 mg, 77%) como uma espuma branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{31}N_4O_5Cl$ $[M+H]^+$ 491,2056, observa-se 491,2052; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δppm 0,91 (br. s., 9 H), 1,04 - 1,35 (m, 2 H), 1,79 (br. s., 1 H), 1,99 (br. s., 1 H), 3,38 - 3,84 (m, 2 H), 3,97 - 4,29 (m, 4 H), 4,41 (d, *J* = 17,8 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,86 (br. s., 1 H), 6,65 (br. s., 1 H), 7,26 (br. s., 4 H), 7,47 (br. s., 1 H), 9,56 (br. s., 1 H).

Exemplo 228

3-Biciclo [2.2.1] hept-2-il-2- [4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] -N-[1- (2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida



Em um frasco sob argônio foi colocado diclorometano (25 mL) e a isto foi adicionada uma solução de 2M de cloreto de oxalil em diclorometano (4,0 mL, 8,0 mmol). A mistura foi então resfriada para -78°C e então lentamente tratada com sulfóxido dimetílico (846 µL, 11,92 mmol) e ocorreu a evolução do gás. A mistura foi mexida em -78°C por 20 min. Depois deste tempo, uma solução de biciclo[2.2.1]hept-2-il-metanol (505 mg, 4,0 mmol) em diclorometano (15 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi mexida em -78°C por outros 15 min e então o trietilamina (2,2 mL, 15,6 mmol) foi adicionada e a reação foi lentamente amornada para 0°C. A mistura foi então temperada com uma solução de bissulfato de sódio aquosa 1M (50 mL) e extraída com diclorometano (3 x 20 mL). As camadas orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (12 g de coluna, 3% de acetato etílico/hexanos a 40% de acetato etílico/hexanos) produziu biciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldeído (512 mg) levemente impuro.

Em um frasco de fundo redondo foi colocada éster etílico N-(benziloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (2,05 g, 6,18 mmol) em diclorometano (5 mL) e resfriada para 0°C em banho de gelo. A esta mistura adicionou-se então lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (801 µL, 5,36 mmol) e foi mexida em 0°C por 20 min. A mistura foi então tratada com uma solução de biciclo[2.2.1]heptano-2-carbaldeído (512 mg, 4,12 mmol) em diclorometano (5 mL). Depois que a adição foi concluída, permitiu-se que a mistura fosse amornada para 25°C e mexida durante a noite. A mistura foi concentrada *in vacuo* e então dissolvida em acetato etílico (50 mL) e lavada com

uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (2 x 25 mL). As camadas orgânicas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação por cromatografia AnaLogix IntelliFlash (25 g de coluna, 15% de acetato etílico/hexanos a 34% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamina-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il- acrílico(491 mg, 36%) como um óleo incolor transparente.

Em um frasco foi colocado éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamina-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-acrílico(491 mg, 1,49 mmol) e metanol (15 mL). A esta mistura adicionou-se 10% de paládio em carbono ativado (60 mg) e encaixou-se no frasco um balão cheio com hidrogênio. Permitiu-se que a mistura fosse mexida em 25°C por 1 h e então filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* para produzir 2-amina-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-éster etílico do ácido propiônico (206 mg, 70%) como um sólido branco.

Em um frasco de fundo redondo foi colocada éster etílico do ácido 2-amina-3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-propiônico (206 mg, 1,04 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (390 µL, 2,24 mmol) e éster etílico do ácido 4- bromo-3-(2,6-difluoro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 36, 390 mg, 2,24 mmol) em acetonitrila (10 mL). esta mistura foi então divida em duas porções de 5 mL e colocadas em dois tubos de reação de micro-ondas vedados e aquecidos em um reator de micro-ondas a 140°C por 1 h. Os conteúdos dos dois tubos de reação foram combinados, concentrados *in vacuo* e diluídos com diclorometano (20 mL) e lavados com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL), uma solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL), seca em sulfato de

magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação foi cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (12 g de coluna, 15% de acetato etílico/hexanos a 30% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2- [4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- propiônico (87 mg, 15%) como um óleo amarelo.

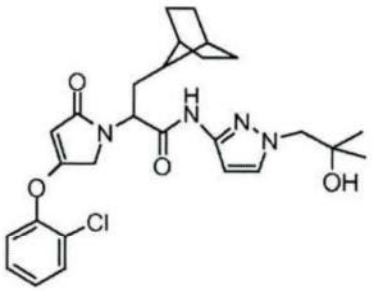
Em um frasco foi colocado éster etílico do ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (87 mg, 0,22 mmol) dissolvido em tetrahidrofurano (3 mL). a esta mistura a 25°C foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (19 mg, 0,44 mmol) em água (3 mL) e mexida por 1 h a 25°C. A mistura foi então tratada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N para pH = 2 e extraída com acetato etílico (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2- oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (73 mg, 87%) como um sólido amarelo.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6- difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- propiônico (73 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (5 mL). a esta mistura foi adicionada 1-(3-dimetilaminapropil)-3- etilcarbodiimida (38 µL, 0,21 mmol) e 1-hidoxibenzotriazola (27 mg, 0,20 mmol) e foi mexida por 25°C por 2 h. Depois deste período de tempo , 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada como em US 20080021032, Exemplo 80, 36 mg, 0,23 mmol) foi adicionada e mexida por 16 h a 25°C. Depois deste tempo, a

mistura foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL), água (10 mL), uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL) e uma solução de cloreto de sódio aquosa saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (12 g de coluna, 40% de acetato etílico/hexanos a 80% de acetato etílico/hexanos) produziu 3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-difluoro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro - pirrol- 1 -il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (40 mg, 40%) como um sólido laranja claro como uma mistura de diastereômeros: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{32}N_4O_4F_2$ $[M+H]^+$ 515,2465, observa-se 515,2464; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,10 - 2,10 (m, 11 H), 2,15 (br. s., 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,28 (d, J = 19,3 Hz, 1 H), 4,57 - 4,65 (m, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 472-486 (2 x m, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 6,41 - 6,49 (m, 1 H), 7,29 - 7,51 (m, 3 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (2 x s, 1 H).

EXEMPLO 229

3-BICICLO [2.2.1] HEPT-7-IL-2- [4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL- 1-IL] -N- [1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



O metal lítio (78 mg, 11,2 mmol) foi descartado sob uma solução de tetrahidrofurano para remover o revestimento e então foi adicionada a uma solução de 4,4'-tertbutil bifenil (2,67 g, 10,02 mmol) em tetrahidrofurano (15 mL) sob argônio. A mistura foi resfriada para 0°C e uma cor azul esverdeada aparecer com o tempo. Depois de 3 h, todo o metal lítio foi dissolvido e a mistura foi canulada em uma mistura a -78°C de 7-bromo-biciclo[2.2.1]heptano (1,0 g, 5,71 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL). a mistura tornou-se incolor e então se desenvolveu uma cor vermelha e mexeu-se a -78°C por 30 min. A mistura foi então rapidamente despejada em gelo seco quebrado na hora. Permitiu-se que a mistura resultante amarela fosse amornada para 25°C e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em éter dietílico (30 mL) e extraída com uma solução de hidróxido de sódio aquosa 1N (2 x 15 mL). Os extratos aquosos combinados foram acidificados com ácido clorídrico concentrado e extraídos com éter dietílico (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il- acético (554 mg, 63%)

Em um frasco foi colocado ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il- acético (554 mg, 3,95 mmol), éter dietílico (20 mL) e metanol (5 mL) e resfriados para 0°C em banho de gelo. A mistura foi então tratada com uma solução de 2M de (trimetilsilil)diazometano em éter dietílico (3,95 mL, 7,9 mmol) gota a gota. Depois que a adição foi concluída, a mistura foi amornada para 25°C e mexida por 1 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il- acético (rendimento teórico 3,95

mmol) que foi usado cru. O éster etílico do ácido biciclo[2.2.1]hept-7-il- acético (3,95 mmol) em éter dietílico (10 mL) foi adicionado gota a gota para uma suspensão mexida de hidrído de alumínio de lítio (224 mg, 5,9 mmol) em éter dietílico (20 mL) resfriada para 0°C. A mistura foi mexida por mais 3 h a 0°C e temperada com uma solução de sulfato de sódio saturada (15 mL), extraída com éter dietílico (3 x 20 mL). Os orgânicos combinados foram secos em sulfato de sódio, concentrados *in vacuo* e purificados por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (12 g de coluna, 20% de acetato etílico/hexanos a 40% de acetato etílico/hexanos) para produzir biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol (180 mg, 36%).

Em um frasco sob argônio foi colocado diclorometano (10 mL) e uma solução de 2M de cloreto de oxalil em diclorometano (1,43 mL, 2,85 mmol) resfriada para -78°C. A esta mistura foi lentamente adicionado sulfóxido dimetílico (303 µL, 4,26 mmol) e ocorreu a evolução do gás. A mistura foi mexida em -78°C por 30 min. Depois deste tempo, uma solução de biciclo[2.2.1]hept-7-il-metanol (180 mg, 1,43 mmol) em diclorometano (5 mL) foi adicionada gota a gota. A mistura foi mexida em - 78°C por mais 15 min e a trietilamina (784 µL, 5,58 mmol) foi adicionada e a reação foi lentamente amornada para 0°C e mexida por 1 h. Depois deste tempo, a mistura foi temperada com uma solução de bissulfato de sódio aquosa 1M (15 mL) e extraída com diclorometano (3 x 10 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. A purificação pelo sistema de cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4

g de coluna, 10% de acetato etílico/hexanos) produziu biciclo[2.2. 1]heptano-7-carbaldeído (170 mg, 96%).

Em um frasco de fundo redondo foi colocada éster etílico N-(benziloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (680 mg, 2,05 mmol) em diclorometano (5 mL) e resfriada para 0°C em banho de gelo. A esta mistura foi adicionada lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (266 µL, 1,78 mmol) e mexida a 0°C por 20 min. A mistura foi tratada com uma solução de biciclo[2.2. 1]heptano-7- carbaldeído (170 mg, 1,36 mmol) em diclorometano (5 mL). Depois que a adição foi concluída, permitiu-se que a mistura fosse amornada para 25°C e mexida durante a noite. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo regulado em acetato etílico (50 mL) e lavado com uma solução de cloreto de amônio aquosa saturada (2 x 25 mL). As camadas orgânicas foram secas em sulfato de sódio e concentradas *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 5% de acetato etílico/hexanos a 20% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamina-3-biciclo[2.2.1]hept-7-il- acrílico(150 mg, 33%) como um óleo incolor transparente.

Em um frasco foi colocado éster etílico do ácido 2-benziloxicarbonilamina-3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-acrílico(130 mg, 0,40 mmol) e metanol (5 mL). A esta mistura foi adicionado 10% de paládio em carbono ativado (15 mg) e encaixou-se no frasco um balão cheio com hidrogênio. Permitiu-se que a mistura fosse mexida em 25°C por 1 h. Depois de tal tempo, a mistura foi filtrada através de celite e concentrada *in vacuo* para produzir éster etílico do ácido

2-amina-3-biciclo[2.2.1]hept-7- il- propiônico cru (100 mg) que foi usado sem a purificação.

Uma suspensão de éster etílico do ácido 2-amina-3-biciclo[2.2.1]hept-7-il- propiônico (78 mg, 0,40 mmol (teórico)) em acetonitrila (3 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (103 µL, 0,59 mmol) e éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 125 mg, 0,40 mmol). A mistura foi aquecida a 100°C por 2 h. Depois deste tempo, a mistura foi concentrada *in vacuo* e então regulada em diclorometano e lavada com água (10 mL), uma solução de bicarbonato de sódio saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 5% de acetato etílico/hexanos a 30% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 4-(1- biciclo[2.2.1]hept-7-il-1-metoxicarbonil-etilamina)-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (83 mg) como um óleo amarelo claro.

Uma solução de éster etílico do ácido 4-(2-biciclo[2.2. 1]hept-7-il-1-metoxicarbonil-etilamina)-3-(2-cloro- fenóxi)-but-2- enóico (83 mg, 0,19 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-ondas e aquecida em um reator de micro-ondas a 150°C por 6 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 5% de acetato etílico/hexanos a 50% de acetato etílico/hexanos) que produziu éster etílico do ácido 3- biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propiônico (35 mg, 23%, em duas etapas) como um óleo amarelo.

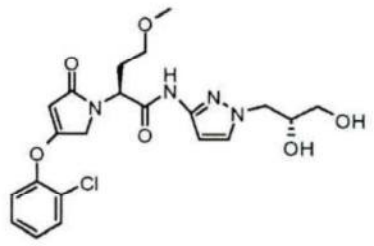
Em um frasco foi colocado éster etílico do ácido 3-biciclo[2.2. l]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] propiônico (35 mg, 0,089 mmol) em tetrahidrofurano (2 mL). A esta mistura a 25°C foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (8 mg, 0,18 mmol) em água (2 mL) e mexida por 1,5 h a 25°C. A mistura foi tratada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N para pH = 2 e foi extraída com acetato etílico (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido 3-biciclo[2.2. l]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- propiônico (32 mg, 97%) como um sólido branco.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado ácido 3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]- propiônico (32 mg, 0,085 mmol) em diclorometano (5 mL). A esta mistura foi adicionada 1-(3-dimetilaminapropil)-3- etilcarbodiimida (16 µL, 0,094 mmol) e 1-hidoxibenzotriazola (12 mg, 0,089 mmol) e mexida a 25°C por 2 h. Depois deste tempo, 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada como em US 20080021032, Exemplo 80, 16 mg, 0,102 mmol) foi adicionada e mexida por 16 h a 25°C. A reação foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL), água (10 mL), uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 20% de acetato etílico/hexanos a 80% de acetato etílico/hexanos) produziu 3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-

oxo-2,5- dihidro -pirrol- 1 -il]-N-[1 -(2-hidróxi-2-metil-propil)- 1H-pirazol-3-il]-propionamida (27 mg, 61%) como uma espuma amarela: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{33}N_4O_4Cl$ $[M+H]^+$ 513,2263, observa-se 513,2263; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,15 (s, 6 H), 1,15 - 1,31 (m, 4 H), 1,43 - 1,59 (m, 3 H), 1,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 1,70 - 1,87 (m, 1 H), 1,90 - 2,09 (m, 3 H), 2,80 (br. s., 1 H), 3,93 (s, 2 H), 4,16 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,32 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1 H), 4,89 (s, 1 H), 6,70 (s, 1 H), 7,17 - 7,25 (m, 1 H), 7,27 - 7,37 (m, 3 H), 7,48 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 8,74 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 230

(S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI- PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-4-METÓXI-BUTIRAMIDA



Em um frasco foi colocado ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamina)-4-metóxi- butírico (500 mg, 1,41 mmol), éter dietílico (20 mL) e metanol (5 mL) e resfriado para 0°C em banho de gelo. A esta mistura foi adicionada uma solução de 2M de (trimetilsilil)diazometano em éter dietílico (1,41 mL, 2,82 mmol) gota a gota. A mistura foi mexida e amornada para 25°C. A mistura foi então concentrada para produzir éster etílico do ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-

ilmetoxicarbonilamina)-4- metóxi- butírico (489 mg, 94%) como um sólido branco.

Uma mistura de éster etílico do ácido (S)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamina)-4-metóxi- butírico (200 mg, 0,54 mmol) em acetonitrila (5 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (94 µL, 0,54 mmol) e aquecida por 2 h a 50°C. A esta mistura foi adicionada uma outra porção de *N,N*-diisopropiletilamina (100 µL) e aquecida para 70°C por 8h. Depois deste tempo, a mistura foi tratada com éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2- enóico (preparada como no Exemplo 61, 172 mg, 0,54 mmol) e a temperatura aumentou para 100°C e mexida por 2 h. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (8 g de coluna, 5% de acetato etílico/hexanos a 40% de acetato etílico/hexanos) produziu éster etílico do ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-((S)-3- metóxi-1-metoxicarbonil-propilamina)-but-2-enóico (112 mg).

Uma solução de éster etílico do ácido 3-(2-cloro-fenóxi)-4-((S)-3-metóxi- 1 -metoxicarbonil-propilamina)- but-2- enóico (112 mg, 0,29 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo de reação de micro-ondas e aquecida em um reator de micro-ondas a 130°C por 2 h, 150°C por 2 h, e 160°C por 3 h. A mistura foi então concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (8 g de coluna, 20% de acetato etílico/hexanos a 70% de acetato etílico/hexanos) que produziu éster etílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4- metóxi-butírico (71 mg, 39% em duas etapas) como um óleo incolor transparente.

Em um frasco foi colocado éster etílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metóxi- butírico (71 mg, 0,21 mmol) em tetrahidrofurano (3 mL). A esta mistura a 25°C foi adicionada uma solução de hidróxido de lítio monohidratado (18 mg, 0,42 mmol) em água (3 mL) e mexida por 1,5 h a 25°C. A mistura foi então tratada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N para pH = 2 e extraída com acetato etílico (3 x 20 mL). As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metóxi-butírico (32 mg, 98%) como um sólido amarelo claro.

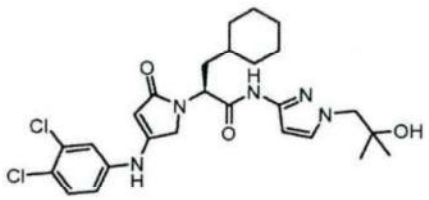
Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il]-4-metóxi- butírico (62 mg, 0,19 mmol) em diclorometano (5 mL). A esta mistura foi adicionada 1-(3-dimetilaminapropil)-3-etilcarbodiimida (37 µL, 0,21 mmol) e 1-hidoxibenzotriazola (27 mg, 0,20 mmol) e mexida a 25°C por 2 h. Depois deste período de tempo , 1- ((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 45 mg, 0,23 mmol) foi adicionada e mexida por 16 h a 25°C. Depois deste tempo, a reação foi diluída com diclorometano (10 mL) e lavada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (10 mL), água (10 mL) e uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (10 mL), seca em sulfato de magnésio, filtrada e concentrada *in vacuo*. A purificação por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 50% de acetato etílico/hexanos a 100% de acetato etílico/hexanos) produziu (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 - ((R)-2,2-dimetil- [1,3]

dioxolan-4-il-metil)- 1 H-pirazol-3 -il] -4-metóxi-butiramida (26 mg, 27%) como um óleo incolor.

Em um frasco de fundo redondo sob argônio foi colocado (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1 -il]-N-[1 -((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-4- metóxi-butiramida (26 mg, 0,051 mmol) dissolvido em metanol (3 mL). esta mistura foi tratada com ácido p-tolueno sulfônico monohidratado (1,5 mg, 0,008 mmol) e mexida a 25°C por 16 h. Depois deste período de tempo , a mistura foi concentrada *in vacuo* e purificada por cromatografia flash AnaLogix IntelliFlash (4 g de coluna, 100% de acetato etílico a 5% de metanol/acetato etílico) para produzir (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi- propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metóxi-butiramida (22 mg, 92%) como uma espuma amarela clara: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{25}N_4O_6Cl$ $[M+H]^+$ 465,1536, observa-se 465,1536; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,06 (br. s., 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 3,67 - 3,78 (m, 1 H), 3,78 - 3,90 (m, 1 H), 4,07 (dd, J = 13,6, 3,9 Hz, 1 H), 4,27 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,50 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,69 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,78 (s, 1 H), 4,79 - 4,88 (m, 1 H), 4,92 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 6,39 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 1 H), 7,41 - 7,55 (m, 3 H), 7,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 10,64 (s, 1 H).

EXEMPLO 231

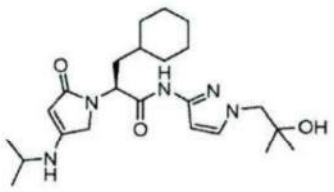
(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(3,4-DICLORO-FENILAMINA)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Uma solução de (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin- 1 -il)-N-[1 -(2-hidróxi-2-metil- propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no Exemplo 24, 289 mg, 0,70 mmol) e 3,4-dicloroanilina (119 mg, 0,73 mmol) em benzeno (12,5 mL) foi aquecida no refluxo na presença de uma quantidade catalítica de ácido p-tolueno sulfônico (16 mg, 0,09 mmol) por 16 h. A mistura da reação foi resfriada para 25°C, e diluída com éter de petróleo que resultou em precipitação do produto. O produto sólido foi filtrado e lavado com diclorometano para produzir (S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamina)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il]-N-[1 - (2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (105 mg, 28%) como um pó branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{33}Cl_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ 534,2036, observa-se 534,2033; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 1,01 (m, 2 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,08 - 1,29 (m, 4 H), 1,52 - 1,86 (m, 7 H), 3,89 (s, 2 H), 4,04 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,52 (d, J = 17,3 Hz, 1 H), 4,87 (dd, J = 9,7, 5,7 Hz, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 6,43 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,15 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz, 1 H), 7,28 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,49 - 7,57 (m, 2 H), 9,46 (s, 1 H), 10,73 (s, 1 H).

EXEMPLO 232

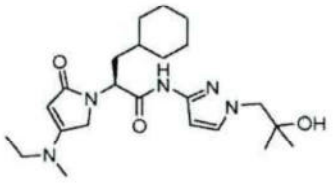
(S)-3-CICLOHEXIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-(4-ISOPROPILAMINA- 2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



A uma solução mexida de (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin- 1 -il)-N-[1 -(2-hidróxi-2- metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada no Exemplo 24, 100 mg, 0,26 mmol) em benzeno (5 mL) foi adicionada isopropilamina (15 mg, 0,26 mmol) e ácido acético glacial (1 mL). A mistura foi mexida em 100°C por 30 min. A mistura da reação foi concentrada *in vacuo* e o produto cru obtido foi purificado por cromatografia flash ISCO (Coluna flash RediSep Isco Teledyne de 40 g, 97:3 de acetato etílico/metanol) para produzir (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2- hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamina-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1- il)-propionamida (30,0 mg, 27%) como um sólido laranja: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{37}N_5O_3$ $[M]^+$ 431, observa-se 432 [M+H]+; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,76 - 1,02 (m, 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 - 1,25 (m, 10 H), 1,49 - 1,83 (m, 6 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,74 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,71 - 4,82 (m, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 6,75 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 10,57 (s, 1 H).

EXEMPLO 233

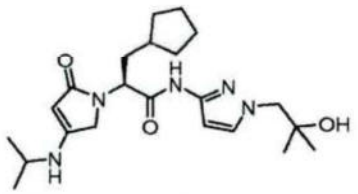
(S)-3-CICLOHEXIL-2-[4-(ETIL-METIL-AMINA)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2- HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



A uma solução mexida de (S)-3-ciclohexil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2- metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada no Exemplo 24, 100 mg, 0,26 mmol) em benzeno (5 mL) foi adicionada N-etilmetilamina (75 mg, 1,28 mmol) e ácido acético glacial (1 mL). A mistura foi mexida em 100°C por 30 min. A mistura da reação foi concentrada *in vacuo* e o produto cru obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Coluna flash RediSep Isco Teledyne de 40 g; 97:3 de acetato etílico/metanol) para produzir (S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amina)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il)-N-[1 -(2-hidróxi-2-metil-propil)- 1 H- pirazol-3-il]-propionamida (44 mg, 40%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{37}N_5O_3$ $[M]^+$ 431, observa-se 432 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,78 - 0,99 (m, 2 H), 0,99 - 1,24 (m, 14 H), 1,50 - 1,84 (m, 6 H), 2,80 (s, 3 H), 3,18 (q, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,96 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,38 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,80 (dd, J = 10,4, 5,0 Hz, 1 H), 6,42 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 10,57 (s, 1 H).

EXEMPLO 234

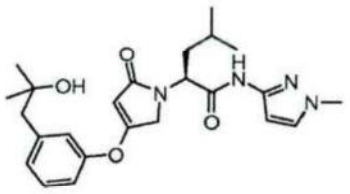
(S)-3-CICLOPENTIL-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-2-(4-ISOPROPILAMINA-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL)-PROPIONAMIDA



A uma solução mexida de (S)-3-ciclopentil-2-(2,4-dioxo-pirrolidin-1-il)-N-[1-(2-hidróxi-2- metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (preparada como no Exemplo 15, 100 mg, 0,27 mmol) em benzeno (5 mL) foi adicionada isopropilamina (16 mg, 0,27 mmol) e ácido acético glacial (1 mL). A mistura foi mexida em 100°C por 30 min. A mistura da reação foi concentrada *in vacuo* e o produto cru obtido foi purificado por Cromatografia flash ISCO (Coluna flash RediSep Isco Teledyne de 40 g; 95:5 de acetato etílico/metanol) para produzir (S)-3-ciclopentil-N-[1-(2- hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamina-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1- il)-propionamida (40 mg, 37%) como um sólido amarelo: LR-ES-MS m/z calculado para $C_{22}H_{35}N_5O_3$ $[M]^+$ 417, observa-se 418 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (br. s., 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,10 (d, J = 6,3 Hz, 6 H), 1,15 - 1,34 (m, 2 H), 1,39 - 1,82 (m, 9 H), 3,24 - 3,33 (m, 1 H), 3,77 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,41 (s, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,66 - 4,74 (m, 1 H), 6,42 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,60 (s, 1 H).

EXEMPLO 235

ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL- PENTANÓICO (1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA



A uma solução de brometo de magnésio metílico (3 M, 12 mL, 36,06 mmol) resfriada para 0°C foi adicionada tetrahidrofurano (10 mL) e éster etílico do ácido (3-hidróxi-fenil)- acético (1 g, 6,01 mmol) como uma solução em tetrahidrofurano (5 mL). A mistura resultante foi amornada para temperatura ambiente e mexida por 30 min e então despejada cuidadosamente em uma mistura bifásica de acetato etílico e água. A camada de água foi feita ácida (pH = 1) com ácido clorídrico aquoso 1N e extraída duas vezes com acetato etílico. As fases orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* que produziu 3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenol (1 g, 100%) como um sólido branco.

Uma mistura de 3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenol (1,00 g, 6,01 mmol), etil-2- butionato (4,00 g, 36,06 mol) e carbonato de potássio (0,830 g, 6,01 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) em um tubo vedado foi aquecida para 80°C por 3,75 h. A mistura da reação foi então resfriada e filtrada. Os sólidos foram lavados com uma pequena quantidade de tetrahidrofurano e o filtrado combinado foi coletado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 30% de acetato etílico/hexanos) para produzir éster etílico do ácido (E)-3-[3-(2-hidróxi-2- metil-propil)-fenóxi]-but-2- enóico (1,41 g, 84%) como um óleo incolor.

A uma mistura mexida de éster etílico do ácido (E)-3-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2- enóico (1,35 g, 4,87 mmol) em diclorometano (85 mL), foi adicionada N-bromosuccinimida (0,94 g, 5,57 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,126 g, 0,51 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi mexida em refluxo por 2 h então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0 a 30% de acetato etílico/hexanos). O intermediário obtido da purificação acima foi dissolvido em acetonitrila (50mL) e tratado com cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,51 g, 5,32 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (1,8 mL, 9,85 mmol). A mistura resultante foi vedada em um tubo e aquecida a 90°C por 3,5 h, então resfriada para temperatura ambiente e particionada entre acetato etílico e água. A fase orgânica foi coletada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo obtido foi dissolvido em tetrahidrofurano (5 mL) e transferido para um vaso de reação de micro-ondas Otimizador Emry e aquecido em um reator de micro-ondas a 160°C, por 4 h. A mistura foi então resfriada e concentrada *in vacuo*. o resíduo resultante foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 30 a 100% de acetato etílico/hexanos) para produzir éster etílico do ácido (S)-2- {4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol- 1 -il} -4-metil- pentanóico (0,49 g, 27%) como um óleo incolor.

A uma solução de éster etílico do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil- pentanóico (0,480 g, 1,28 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) e água (2 mL) foi adicionado

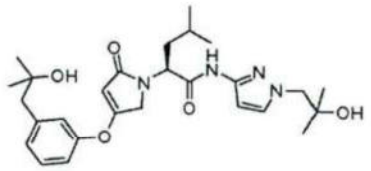
hidróxido de lítio monohidratado (0,058 g 1,35 mmol). A mistura foi mexida em temperatura ambiente por 2 h. A mistura da reação foi despejada em água e lavada com éter dietílico. A fase aquosa foi acidificada com uma solução de ácido clorídrico aquoso 1N (pH < 2), e extraída com acetato etílico. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi precipitado a partir de diclorometano com um excesso de hexanos para produzir ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)- fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico(0,410 g, 89%), como um sólido marfim.

A uma solução de ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il}-4-metil- pentanóico(0,100 g, 0,28 mmol) em diclorometano (10 mL) foi adicionada 1 -metil- 1H-pirazol-3 -ilamina (0,040 g, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,110 g, 0,85 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamina) fosfônio (0,180 g, 0,41 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura fosse lentamente amornada para temperatura ambiente e então mexida por 2 h. A mistura foi particionada entre acetato etílico e água. As camadas orgânicas foram então coletadas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 30% a 100% de acetato etílico/hexanos) que produziu ácido (S)-2-{4-[3-(2- hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1 -il} -4-metil pentanóico(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida (0,075 g, 62%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{32}N4O_4$ $[M+H]^+$ 441,2497, observa-se 441,2497 ; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,92 - 1,01 (m, 6 H), 1,24 (s, 6 H), 1,40 - 1,69 (m, 2 H), 1,68 - 1,97 (m, 2 H), 2,78 (s, 2 H),

3,82 (br. s., 3 H), 4,07 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J* = 17,5 Hz, 1 H), 4,79 - 4,94 (m, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 6,60 (br. s., 1 H), 7,07 (br. s., 2 H), 7,14 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 8,55 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 236

ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL PENTANÓICO [1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA

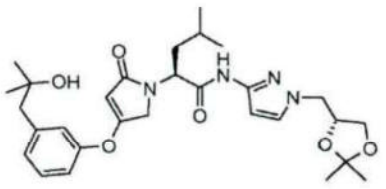


A uma solução de ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il}-4-metil pentanóico (preparada como no Exemplo 235, 0,159 g, 0,44 mmol) em *N,N*- dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Exemplo 80 do Pedido de Patente Norte-americana US 2008021032, 0,102 g, 0,66 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,312 g, 2,41 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamina) fosfônio (0,778 g, 1,76 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura fosse lentamente amornada para temperatura ambiente e mexida por 48 h. A mistura foi então concentrada *in vacuo*, o resíduo foi regulado em acetato de etila e lavado com cloreto de amônio saturado aquoso e salmoura e então seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna ISCO (Siliciclo de 40 g, 10% a 100% de acetato de etila/hexanos) que produziu ácido (S)-2- {4-[3-

(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1 - il}-4-metil pentanóico [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3 -il] -amida (0,060 g, 30%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{38}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 499,2915, observou-se 499,2915 ; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 - 0,97 (m, 6 H), 1,06 (br. s., 12 H), 1,36 - 1,63 (m, 2 H), 1,66 - 1,86 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,18 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,37 (d, *J* = *1*,8 Hz, 1 H), 4,57 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,68 (d, *J* = 1,5 hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,84 - 4,94 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 7,07 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 - 7,42 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H).

EXEMPLO 237

ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL PENTANÓICO [1-((R)-2,2-DIMETIL- [1 ,3] DIOXOLAN-4-ILMETIL)- 1H-PIRAZOL-3-IL] - AMIDA

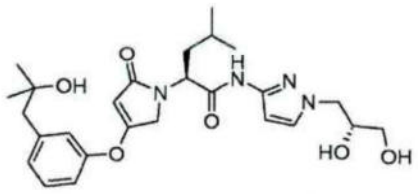


A uma solução de ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il}-4-metil pentanóico (preparada como no Exemplo 235, 0,159 g, 0,44 mmol) em *N,N*- dimetilformamida (5 mL) foi adicionado 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H- pirazol-3-ilmina (preparada como no Exemplo 49, 0,129 g, 0,65 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,312 g, 2,41 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamina) fosfônio (0,778

g, 1,76 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura fosse lentamente amornada para temperatura ambiente e mexida por 48 h. Os solventes foram então concentrados *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em acetato de etila e a mistura formada foi lavada com cloreto de amônio saturado aquoso e salmoura, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi inicialmente purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, de 10% a 100% de acetato de etila/hexanos). Então seguido por HPLC de fase reversa (C_{18}, 20X150 mm coluna e 45 a 100% de água/gradiente de acetonitrila a uma taxa de fluxo de 30 mL/min) para produzir ácido (S)-2-{4-[3-(2- hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il} -4-metil pentanóico [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida (0,181 g, 76%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{29}H_{40}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 541,3021, observou-se 541,3017 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (s, 6 H), 1,24 (s, 3 H), 1,29 (s, 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,63 - 1,80 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (dd, J = 8,4, 5,9 Hz, 1 H), 4,00 (dd, J = 8,4, 6,3 Hz, 1 H), 4,03 - 4,14 (m, 2 H), 4,17 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,28 - 4,37 (m, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,7 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,03 - 7,17 (m, 3 H), 7,24 - 7,41 (m, 1 H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 238

ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL PENTANÓICO [1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA

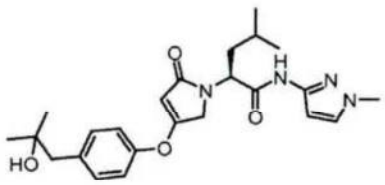


Uma solução de ácido (S)-2- {4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il} -4-metil pentanóico [1 -((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-ilmetil)- 1H- pirazol-3 -il] -amida (preparada como no Exemplo 237, 0,175 g, 0,32 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) foi tratada com ácido clorídrico (1 M, 1 mL). A mistura da reação foi mexida em temperatura ambiente durante a noite e então neutralizada com bicarbonato de sódio saturado. A mistura foi extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). Os extratos de acetato de etila combinados foram secos em sulfato de sódio, filtrados e concentrados *in vacuo* que produziram ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2- metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il} -4-metil pentanóico [1 -((R)-2,3- dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3 -il] -amida (0,097g, 61%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{26}H_{36}N_4O_6$ $[M+H]^+$ 501,2708, observou-se 501,2705 ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,36 - 1,65 (m, 2 H), 1,65 - 1,83 (m, 1 H), 2,68 (s, 2 H), 3,19 - 3,33 (m, 2 H), 3,78 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J = 13,5, 3,8 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,37 (s, 1 H), 4,56 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,71 (t, J = 5,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = I LO, 4,7 Hz, 1 H), 4,94 (d, J = 5,1 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,06 - 7,19 (m, 3

H), 7,28 - 7,43 (m, 1 H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 239

ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL PENTANÓICO (1-METIL-1H-PIRAZOL-3-IL)-AMIDA



A uma solução de brometo de magnésio metílico (3 M, 14 mL, 39,94 mmol) resfriada para 0°C foi adicionado tetrahidrofurano (10 mL) e como solução de 1-(4-hidróxi-fenil)-propan-2-ona (1 g, 6,66 mmol) em tetrahidrofurano (30 mL). A mistura resultante foi então amornada para temperatura ambiente e então mexida por 2 h. Neste momento, a reação foi particionada entre acetato de etila e água. A camada de água foi feita ácida com ácido clorídrico aquoso 1N (pH = 1). A fase orgânica foi separada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em um pequeno volume de tetrahidrofurano e a mistura foi tratada com um excesso de hexanos. Isso resultou na precipitação do produto 4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenol (0,85 g, 77%) como um sólido branco.

A uma mistura mexida de 4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenol (0,850 g, 5,11 mmol) e etil-2-butinoato (3,45 g, 30,66 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi adicionado carbonato de potássio (0,710 g, 5,11 mmol). A mistura foi aquecida em um tubo vedado a 80°C por 5,5 h. A mistura da

reação foi então resfriada para temperatura ambiente. Os sólidos foram isolados por filtração e lavados com uma pequena quantidade de tetrahidrofurano. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia flash (gel de sílica, 0% a 30% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster etílico de ácido (E)-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2- enóico (1,16 g, 81%) como um óleo incolor viscoso.

Uma solução de éster etílico de ácido (E)-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2-enóico (0,500 g,1,80 mmol) em diclorometano (40 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,350 g, 1,97 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,045 g, 0,18 mmol) sob nitrogênio. A mistura foi então refluxada por 5 h, resfriada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 30% de acetato de etila/hexanos) para produzir o éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2- enóico intermediário. Uma solução de éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2-enóico em acetonitrila (20 mL) foi imediatamente tratada com cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,21 g, 2,17 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,510 g, 3,95 mmol). A mistura resultante foi vedada em um tubo e aquecida a 90°C durante a noite e então resfriada e particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi coletada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (aproximadamente 5 mL) e aquecida a 160°C, por 6 h em um tubo vedado. Neste momento, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada

in vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 30% a 100% de acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico do ácido (S)-2-{4-[4- (2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il} -4-metil-pentanóico (0,180 g, 27%) como um sólido de cera marfim.

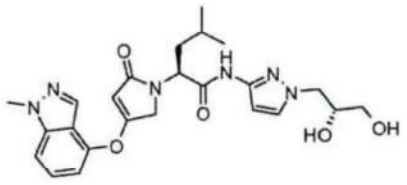
Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2- {4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il} -4-metil-pentanóico (0,150 g, 0,40 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) e água (1 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (0,017 g 0,40 mmol). A mistura foi mexida em temperatura ambiente por 1,75 h e então particionada entre acetato de etila e água. A camada de água foi feita ácida com ácido clorídrico aquoso 1N (pH =1) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido (S)-2-{4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]- 2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il} -4-metil pentanóico (0,120 g, 83%) como um sólido branco.

Uma solução de ácido (S)-2- {4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il} -4-metil pentanóico (0,100 g, 0,28 mmol) em diclorometano (10 mL) foi tratada com 1 -metil- 1H-pirazol-3 -ilamina (0,040 g, 0,41 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,110 g, 0,85 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamina) fosfônio (0,180 g, 0,41 mmol) a 0°C. A mistura da reação foi amornada para temperatura ambiente e mexida por 2,5 h. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A camada orgânica foi coletada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por

cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 30% a 100% de acetato de etila/hexanos) que produziu ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il} -4-metil pentanóico (1 -metil- 1H-pirazol-3 -il)-amida (0,09 g, 74%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{32}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 441,2497, observou-se 441,2497 ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 1,06 (s, 6 H), 1,38 - 1,51 (m, 1 H), 1,51 - 1,63 (m, 1 H), 1,67 - 1,79 (m, 1 H), 2,67 (s, 2 H), 3,73 (s, 3 H), 4,17 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,33 (s, 1 H), 4,54 (d, J = 18,2 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,7, 4,9 Hz, 1 H), 6,40 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

EXEMPLO 240

ÁCIDO (S)-4-METIL-2-[4-(1-METIL-1H-INDAZOL-4-ILÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL] PENTANÓICO [1-((R)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



Uma mistura de 1-metil-1H-indazol-4-ol (0,130 g, 0,88 mmol), etil-2-butinoato (0,59 g, 5,26 mmol), uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminapiridina, e carbonato de potássio (0,120 g, 0,88 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) em um tubo vedado foi aquecida a 80°C por 14 h. A mistura da reação foi então filtrada. Os sólidos foram lavados com uma

pequena quantidade de tetrahidrofurano e o filtrado combinado foi concentrado *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 40% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster etílico de ácido (E)-3-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,170 g, 74%) como um óleo de cor castanha viscoso.

Uma mistura de éster etílico de ácido (E)-3-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,110 g,0,42 mmol) em diclorometano (30 mL) sob uma atmosfera de nitrogênio foi tratada com N- bromosuccinimida (0,082 g, 0,46 mmol) e uma quantidade catalítica de 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila). A mistura resultante foi refluxada por 14 h, então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica) para produzir, éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-but-2-enóico (0,073 g, 51%) como óleo.

Uma mistura de cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,043 g, 0,24 mmol), éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3- (1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,073 g, 0,22 mmol) e *N,N*- diisopropiletilamina (0,070 g, 0,54 mmol) em acetonitrila (6 mL) em um tubo vedado foi aquecida a 90°C por 18 h. A mistura da reação foi então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 100% de éter dietílico/hexanos) para produzir éster metílico do ácido (S)-2-[(E)-3-etoxicarbonil-2-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)- alilamina]-4-metil pentanóico (0,055 g, 66%).

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[(E)-3-etoxicarbonil-2-(1 -metil- 1 H-indazol-4-ilóxi)-alilamina]-4-metil pentanóico (0,055 g, 0,14 mmol) em tetrahidrofurano (3 mL) em um vaso de reação vedado de micro-onda do Otimizador Emry foi aquecido em um reator de micro-onda a 160°C, por 5,5 h. A mistura da reação foi então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 60% de acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] pentanóico (0,033 g, 67%).

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico (30 mg, 0,08 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) e água (1 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (3,6 mg 0,08 mmol). A mistura foi mexida em temperatura ambiente por 3,5 h e então particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH = 1), e extraída com acetato de etila. A camada orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo* para produzir ácido (S)- 4-metil-2-[4-(1 -metil- 1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico como um sólido marfim. Uma mistura de ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5- dihidro-pirrol-1-il] pentanóico em diclorometano (5 mL) foi tratada com 1-((R)-2,2- dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparada como no Exemplo 49, 0,025 g, 0,13 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,033 g, 0,26 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-

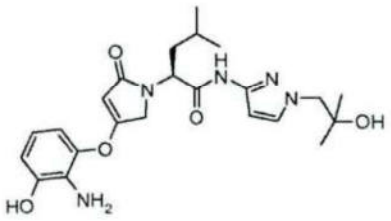
tris(dimetilamina) fosfônio (0,056 g, 0,13 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura da reação fosse amornada para temperatura ambiente e mexida por 3,5 h. A mistura foi particionada entre diclorometano e água. A camada orgânica foi coletada e concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 20% a 100% de acetato de etila/hexanos) que produziu ácido (S)-4-Metil-2-[4-(1 -metil- 1H-indazol-4- ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico [1 -((R)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4- ilmetil)-1H-pirazol-3 -il] -amida (0,025 g, 57%) como um sólido marfim.

Uma solução de ácido (S)-4-metil-2-[4-(1 -metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico [1 -((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)- 1H-pirazol-3 -il] -amida (0,025 g, 0,05 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) foi tratada com ácido clorídrico aquoso 1M (1 mL) a mistura resultante foi mexida em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi feita ácida com hidróxido de sódio aquoso 1N e extraída com acetato de etila duas vezes. A fase orgânica combinada foi concentrada *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 40% de tetrahidrofurano/acetato de etila) que produziu ácido (S)-4-metil-2- [4-(1 -metil- 1 H-indazol 1- 4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico [1 -((R)-2,3-dihidróxi-propil)- 1H-pirazol-3 -il] -amida (0,013g, 56%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{30}N_6O_5$ $[M+H]^+$ 483,2351, observou-se 483,235; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,00 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 1,59 (br. s., 1 H), 1,69 - 1,97 (m, 2 H), 2,72 (br. s., 2 H),

3,56 (dd, J = 11,8, 4,8 Hz, 1 H), 3,68 (dd, J = 11,8, 3,3 Hz, 1 H), 4,06 - 4,16 (m, 5 H), 4,20 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,48 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,88 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29 - 7,43 (m, 4 H), 7,96 (s, 1 H), 9,39 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 241

ÁCIDO (S)-2-[4-(2-AMINA-3-HIDRÓXI-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL PENTANÓICO [1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



A uma mistura de cloridrato 2-amina-benzeno-1,3-diol (4,20 g, 33,6 mmol) e ortoformato trietílico (25 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado (3 gotas). A mistura foi refluxada por 3 h, então resfriada e permitida a se manter em temperatura ambiente durante a noite. A mistura foi então concentrada *in vacuo* e o resíduo foi diluído com acetato de etila (200 mL) e a solução de acetato de etila foi lavada com água (200 mL) e salmoura (100 mL). A fase aquosa combinada foi extraída com acetato de etila (200 mL) e a fase orgânica foi lavada com salmoura, seca em sulfato de sódio filtrada e concentrada *in vacuo*. Depois da recristalização do acetato de etila o benzooxazol-4-ol (1,27 g, 28%) foi obtido como um sólido cristalino amarelo.

Uma mistura mexida de benzooxazol-4-ol (0,388 g, 2,87 mmol), etil-2-butinoato (1,93 g, 17,2 mmol) uma

quantidade catalítica de 4-dimetilaminapiridina e carbonato de potássio (0,595 g, 4,30 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi colocada em um tubo vedado e aquecida a 80°C por 2 h. A mistura da reação foi filtrada e o filtrado foi coletado e concentrado *in vacuo*. O resíduo resultante foi purificado por Cromatografia de coluna ISCO (Siliciclo de 40 g, 2% a 15% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster etílico de ácido (E)-3-(benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (710 mg, 100%) como um sólido amarelo claro.

A uma solução de (éster etílico de ácido E)-3-(benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (1,7 g, 1,27 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionada N-bromosuccinimida (0,249 g, 1,40 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,032 g, 0,13 mmol) sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi refluxada durante a noite então resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash ISCO Combiflash (100g de Siliciclo coluna, 0 a 60% (9:9:2 diclorometano:hexano: acetato de etila)/hexanos) para produzir, éster etílico de ácido (E)-3-(benzooxazol-4-ilóxi)-4-bromo-but-2- enóico (0,300 g, 17%) como um sólido branco.

Uma solução de cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,209 g, 1,15 mmol), éster etílico de ácido (E)-3-(benzooxazol-4-ilóxi)-4-bromo-but-2- enóico (0,341 g, 1,05 mmol) e *N,N*- diisopropiletilamina (0,288 g, 2,21 mmol) em acetonitrila (10 mL) foi colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C por 5 h. A mistura foi então resfriada para temperatura ambiente e o acetato de etila foi adicionado. A mistura resultante foi filtrada e o filtrado foi lavado

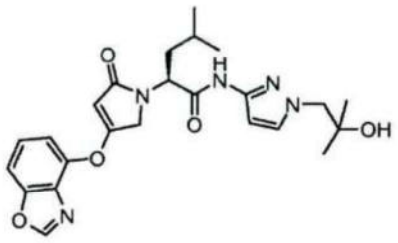
sucessivamente com cloreto de amônio saturado aquoso, água, e salmoura, então seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi então dissolvido em tetrahidrofurano (5 mL). A solução resultante foi colocada em contato com o micro-ondas em um vaso de reação vedado de micro-ondas do Otimizador Emry em 160°C, por 3 h, então resfriada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash ISCO(Siliciclo de 40 g, 5% a 80% de acetato de etila/hexanos) para produzir, éster metílico do ácido (S)-2-[4- (benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanóico (0,140 g, 39%) como um sólido amarelo escuro.

A uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanóico (0,140 g, 0,41 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) e água (10 mL) foi adicionado hidróxido de lítio monohidratado (0,033 g 0,77 mmol). A mistura foi mexida em temperatura ambiente por 1,25 h e então particionada entre acetato de etila e água. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH < 2), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de magnésio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo resultante foi tratado com acetonitrila, diclorometano/hexanos que formaram um precipitado amarelo. O precipitado foi isolado por filtração e dissolvido em *N,N*-dimetilformamida (2 mL). Esta mistura foi tratada com 1-(3-amina-pirazol-1-il)-2-metil- propan-2-ol (preparada no Exemplo 80 do Pedido de Patente Norte-americana US 2008021032, 0,021 g, 0,14 mmol), *N,N*- diisopropiletilamina (0,035 g, 0,27 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-

il-óxi- tris(dimetilamina) fosfônio (0,060 g, 0,14 mmol) a 0°C. A mistura da reação foi então amornada para temperatura ambiente e mexida por 18 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo resultante foi dissolvido em acetato de etila. A camada de acetato de etila foi lavada com cloreto de amônio saturado aquoso e salmoura, e seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (C_{18}, 20X150 mm de coluna, 40% a 100% de acetonitrila/gradiente de água) que produziu ácido (S)-2-[4-(2- amina-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanóico [1 -(2- hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3 -il] -amida (0,007 g, 16%) como um sólido amarelo: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 458,2398, observou-se 458,2397; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,03 (br. s., 3 H), 1,04 (br. s., 3 H), 1,38 - 1,60 (m, 2 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 3,87 (s, 2 H), 4,18 (d, J = 17,8 Hz, 1 H), 4,47 - 4,60 (m, 3 H), 4,62 (s, 1 H), 4,66 (s, 1 H), 4,87 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1 H), 6,38 - 6,45 (m, 2 H), 6,54 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1 H), 6,59 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,75 (s, 1 H).

EXEMPLO 242

ÁCIDO (S)-2-[4-(BENZOOXAZOL-4-ILÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL PENTANÓICO [1- (2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA

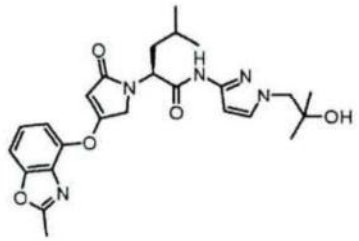


Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanóico (preparada como no Exemplo 241, 0,137 g, 0,40 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) e água (10 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (0,033 g 0,77 mmol) e a mistura resultante foi mexida em temperatura ambiente por 1,25 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo tratado com acetonitrila, e concentrado *in vacuo* (repetida mais 2 vezes). O resíduo foi tratado com *N,N*-dimetilformamida e a esta mistura adicionou-se 1- (3-amina-pirazol- 1 -il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Exemplo 80 do Pedido de Patente Norte-americana US 2008021032, 0,156 g, 1,00 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,180 g, 1,39 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi-tris(dimetilamina) fosfônio (0,616 g, 1,39 mmol) a 0°C. A mistura foi amornada para temperatura ambiente e mexida por 18 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo dissolvido em acetato de etila, lavado com cloreto de amônio saturado aquoso, salmoura, e seco em sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por HPLC de fase reversa (C_{18}, 20X150 mm de coluna, 30% a 100% de acetonitrila/água) para produzir ácido (S)-2-[4-(benzooxazol-4-ilóxi)- 2-oxo-2, 5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil pentanóico [1 -(2-hidróxi-2-metil-propil)- 1 H- pirazol-3 -il] -amida

(0,055 g, 31%) como um sólido de cor castanha: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{29}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 468,2242, observou-se 468,224; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,36 - 1,64 (m, 2 H), 1,68 - 1,86 (m, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,25 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,65 (d, J = 18,4 Hz, 1 H), 4,68 (s, 1 H), 4,86 - 4,95 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 6,45 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 243

ÁCIDO (S)-4-METIL-2-[4-(2-METIL-BENZOOXAZOL-4-ILÓXI)-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL]- PENTANÓICO [1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA



Uma mistura de cloridrato 2-amina-benzeno-1,3-diol (2,00 g, 12,4 mmol) e ortoacetato trimetílico (15 mL) foi tratada com ácido sulfúrico concentrado (5 gotas) e a mistura resultante aquecida no refluxo por 3 h, resfriada e permitida a se manter em temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi concentrada *in vacuo* e o resíduo tratado com acetato de etila (200 mL), lavado com água (200 mL) e salmoura (100 mL). As fases aquosas combinadas foram extraídas com acetato de etila (200 mL) e as fases orgânicas

combinadas lavadas com salmoura e secas em sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo* que produziu benzooxazol- 4-ol (0,94 g, 51%) como um sólido amarelo.

Uma mistura de 2-metil-benzooxazol-4-ol (0,940 g, 6,30 mmol), etil-2-butinoato (4,24 g, 37,81 mmol) e carbonato de potássio (0,956 g, 6,92 mmol) em tetrahidrofurano (20 mL) foi colocada em um tubo vedado e aquecida a 100°C por 5,5 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia Combiflash ISCO (Analogix SF-25, 2% a 15% de acetato de etila/hexanos) que produziu éster etílico de ácido (E)-3-(2- metil-benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,920 g, 56%) como um sólido amarelo claro.

Uma mistura de éster etílico de ácido (E)-3-(2-metil-benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (900 mg, 3,44 mmol) em diclorometano (40 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,674 g, 3,79 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,085 g, 0,34 mmol) e aquecida para refluxar por 3 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A esta mistura adicionou-se *N*-bromosuccinimida (0,142 g, 0,80 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,061 g, 0,25 mmol) e a mistura foi mexida no refluxo durante a noite. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia flash Combiflash ISCO (40 g de Siliciclo de coluna, 0 a 50% de diclorometano em hexanos e então 0 a 10% de acetato de etila/hexanos) para produzir, éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-(2-metil-benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,974 g, 83%) como um óleo viscoso amarelo claro.

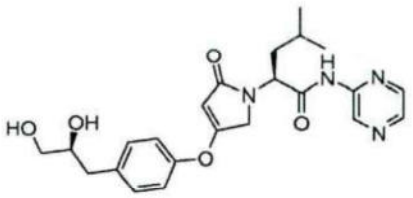
Uma mistura de cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,570 g, 3,14 mmol), éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3- (2-metil-benzooxazol-4-ilóxi)-but-2- enóico (0,970 g, 2,85 mmol) e *N,N*- diisopropiletilamina (0,809 g, 6,21 mmol) em acetonitrila (20 mL) em um tubo vedado foi aquecida a 100°C por 5 h. A mistura da reação foi então resfriada para temperatura ambiente e o acetato de etila foi adicionado. A mistura foi então filtrada. O filtrado foi lavado sucessivamente com cloreto de amônio saturado aquoso, água, e salmoura e então seco em sulfato de sódio, filtrado e concentrado *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (5 mL) e posto em contato com o micro-ondas em um vaso de reação de micro-onda Otimizador Emry a 160°C, por 3 h. A mistura foi então resfriada e concentrada *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia Combiflash ISCO (40 g de Siliciclo, 5% a 50% de acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil- benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico (0,570 g, 56%) como um óleo marrom.

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro- pirrol-1-il] pentanóico (0,570 g, 1,59 mmol) em tetrahidrofurano (10 mL) e água (10 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (0,134 g 3,12 mmol) e a mistura resultante foi mexida em temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura foi concentrada *in vacuo* e o resíduo tratado com acetonitrila, e concentrado *in vacuo* (repetida mais 2 vezes). O sólido resultante foi tratado com *N,N*-dimetilformamida (10 mL) e 1-(3-amina-pirazol-1- il)-2-metil-propan-2-ol (preparada no Exemplo 80 do Pedido de Patente Norte-americana US

2008021032, 0,371 g, 2,39 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,820 g, 6,34 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-óxi- tris(dimetilamina) fosfônio (2,811 g, 6,35 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura da reação fosse amornada para temperatura ambiente e mexida por 18 h. A mistura foi concentrada *in vacuo*, o resíduo dissolvido em acetato de etila, e a solução resultante foi lavada com solução de cloreto de amônio saturado aquoso, salmoura e seca em sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia de coluna flash ISCO (Siliciclo de 40 g, 5% a 100% de acetato de etila/hexanos) que produziu ácido (S)- 4-metil-2-[4-(2-metil-benzooxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il] pentanóico [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida (400 mg, 52%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{25}H_{31}N_5O_5$ $[M+H]^+$ 482,2398, observou-se 482,2398; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,37 - 1,64 (m, 2 H), 1,65 - 1,85 (m, 1 H), 2,62 (s, 3 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,62 (d, J = 18,1 Hz, 1 H), 4,67 (s, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 4,89 (dd, J = 11,0, 3,8 Hz, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 10,80 (s, 1 H).

EXEMPLO 244

ÁCIDO (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-DIHIDRÓXI-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4-METIL PENTANÓICO PIRAZIN-2-ILAMIDA



Uma solução de ácido (S)-2-hidróxi-3-(4-hidróxi-fenil) propiônico (3,00 g, 16,47 mmol) em etanol (50 mL) foi tratada com cloreto de benzila (4,20 g, 33,18 mmol) e carbonato de potássio (4,60 g, 33,28 mmol) e a mistura resultante aquecida no refluxo durante a noite. A mistura foi resfriada e tratada com água (50 mL), e a mistura resultante mexida por 1 h. Neste momento, o acetato de etila foi adicionado e a mistura foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N. As camadas foram separadas e a fase aquosa extraída com acetato de etila (3 X). As fases orgânicas foram combinadas e concentradas *in vacuo* para um volume aproximado de 10 mL. A mistura resultante foi filtrada e o sólido isolado foi lavado com éter dietílico e seco para produzir ácido (S)-3-(4- benziloxi-fenil)-2-hidróxi- propiônico (3,00 g, 67%) como um sólido branco.

Uma solução de ácido (S)-3-(4-benziloxi-fenil)-2-hidróxi- propiônico (3,1 g, 11,38 mmol) em tetrahidrofurano (50 mL) foi tratada com uma solução de complexo de borano tetrahidrofurano em tetrahidrofurano (1,0 M, 22,7 mL, 22,76 mmol) a 0°C. Permitiu-se que a mistura fosse lentamente amornada para a temperatura ambiente e mexida nesta temperatura por 2 h. A mistura resultante foi cuidadosamente temperada com hidróxido de sódio aquoso 1N e tratada com acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada aquosa extraída duas vezes mais com acetato de etila. As

camadas orgânicas combinadas foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi imediatamente tratado com acetona dimetil cetal em excesso e uma quantidade catalítica de ácido p-tolueno sulfônico. A mistura foi tratada com acetato de etila e água. A camada aquosa ficou básica com o carbonato de potássio sólido (pH = 9), e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas foram combinadas e secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* que produziram (S)-4-(4-benzilóxi-benzil)-2,2-dimetil-[1,3]dixolano (3,1 g, 91%) como um sólido branco.

Uma solução de (S)-4-(4-benzilóxi-benzil)-2,2-dimetil-[1,3]dixolano (1,00 g, 3,35 mmol) em acetato de etila (50 mL) foi tratada com 10% paládio em carbono (0,360 g, 0,34 mmol) e a mistura resultante foi hidrogenada sob 1 atm de pressão de hidrogênio. A mistura resultante foi filtrada através de uma almofada de Celite® e a almofada de Celite foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi concentrado *in vacuo* para produzir 4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenol (696 mg, 100%).

Uma mistura de 4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenol (0,696 g, 3,34 mol), carbonato de potássio (0,463 g, 0,003 mol), etil-2-butinoato (2,25 g, 0,020 mol) e uma quantidade catalítica de 4-dimetilaminapiridina em tetrahidrofurano (15 mL) foi colocada em um tubo vedado e aquecida a 80°C por 6 h. A mistura da reação foi resfriada, filtrada e os sólidos isolados foram lavados com tetrahidrofurano. O filtrado foi concentrado *in vacuo* e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 30% de acetato de etila/hexanos) que produziu

éster etílico de ácido (E)- 3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-but-2- enóico (0,440 g, 41%) como um óleo incolor.

Uma mistura de éster etílico de ácido (E)-3-[4-((S)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-but-2-enóico (0,430 g, 1,34 mmol) em diclorometano (50 mL) foi tratada com N- bromosuccinimida (0,280 g, 1,57 mmol), 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,034 g, 0,14 mmol) e a mistura resultante aquecida no refluxo por 3 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 20% de acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-[4-((S)- 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-but-2- enóico (405 mg, 76%) como um óleo incolor.

A solução de cloridrato do éster metílico (L)-leucina (0,200 g, 1,10 mmol), éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3- [4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-but-2- enóico (0,400 g, 1,00 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,285 g, 2,19 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi vedada em um tubo e aquecida a 90°C por 14 h. A mistura da reação foi resfriada para temperatura ambiente e particionada entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada de acetato de etila foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (4 mL) colocado em um vaso de reação de micro-onda Otimizador Emry e posto em contato com o micro-ondas a 160°C por 2 h. Neste momento, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O

resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 70% de acetato de etila/hexanos) para produzir éster metílico do ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4- ilmetil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil- pentanóico (198 mg, 47%) como um óleo viscoso.

Uma solução de éster metílico do ácido (S)-2- {4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil- pentanóico (0,198 g, 0,47 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) e água (1 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidratado (0,022 g 0,51 mmol) e mexida em temperatura ambiente por 1,5 h. A mistura foi particionada entre acetato de etila e água e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi acidificada com ácido clorídrico aquoso 1N (pH = 1) e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas da extração da camada aquosa ácida foram secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo*. O resíduo foi tratado com diclorometano/hexanos e o precipitado foi isolado por filtração para produzir ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)- fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico (148 mg, 77%), como um sólido branco.

Uma solução de ácido (S)-2- {4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-2-oxo- 2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico (85 mg, 0,21 mmol) e piridina (0,017 g, 0,21 mmol) em diclorometano (5 mL) a -10°C foi tratada com fluoreto cianúrico (43 mg, 0,32 mmol) e a mistura resultante foi mexida em -10°C por 3,5 h. A mistura foi particionada entre água gelada e diclorometano. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e

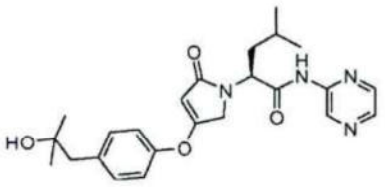
concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (2 mL) tratado com pirazin-2-ilamina (200 mg, 2,1 mmol) e a mistura resultante foi colocada em um vaso de reação de micro-onda Otimizador Emry e foi posta em contato com o micro-ondas a 120°C, por 10 min. A mistura foi resfriada e particionada entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a fase orgânica foi coletada, seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para produzir ácido (S)-2- {4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1 ,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-2- oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico pirazin-2-ilamida (25 mg, 25%) como um sólido marfim.

Uma solução de ácido (S)-2- {4-[4-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-fenóxi]-2-oxo- 2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico pirazin-2-ilamida (0,025, 0,05 mmol) em tetrahidrofurano (5 mL) foi tratada com ácido clorídrico 1M (1 mL) e mexida em temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi particionada entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi feita básica (pH = 8) pela adição de um hidróxido de sódio aquoso 1N e extraída com acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram concentradas *in vacuo* e o resíduo purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 20% de tetrahidrofurano/acetato de etila) para produzir ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-fenóxi]-2- oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil- pentanóico pirazin-2-ilamida (15 mg, 65%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{23}H_{28}N_4O_5$ $[M+H]^+$ 441,2133, observou-se

441,2132; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 1,43 - 1,82 (m, 2 H), 1,85 - 2,00 (m, 1 H), 2,62 (dd, *J* = 13,0, 11,2 Hz, 1 H), 2,85 (d, *J* = 13,9 Hz, 1 H), 3,35 (br. s., 2 H), 3,61 - 3,84 (m, 2 H), 3,94 - 4,16 (m, 2 H), 4,31 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,78 - 4,87 (m, 1 H), 4,87 (br. s., 1 H), 7,01 (d, *J* = 8,2 Hz, 2 H), 7,24 - 7,27 (m, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 9,62 (s, 1 H), 10,27 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 245

ÁCIDO (S)-2-{4-[4-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIHIDRO-PIRROL-1-IL}-4- METIL PENTANÓICO PIRAZIN-2-ILAMIDA



Uma solução de ácido (S)-2-*t*-butoxicarbonilamina-4-metil- pentanóico monohidratado (1,00 g, 4,01 mmol) em diclorometano (50 mL) e piridina (0,320 g, 4,01 mmol) a -10°C foi tratada com fluoreto cianúrico (0,812 g, 6,02 mmol) e mexida a -10°C por 3 h. A mistura resultante foi particionada entre água gelada e diclorometano e as camadas foram separadas. A fase orgânica foi seca em sulfato de sódio, filtrada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi dissolvido em tetrahidrofurano (30 mL), tratado com pirazin-2-ilamina (1,90 g, 20,1 mmol), vedado em um tubo e aquecido a 120°C por 10 min. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e particionada entre acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada de acetato de etila foi concentrada *in*

vacuo. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 40% de acetato de etila/hexanos) para produzir éster t-butila do ácido [(S)-3-metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil)-butil]- carbâmico (0,71 g, 53%) como um sólido branco.

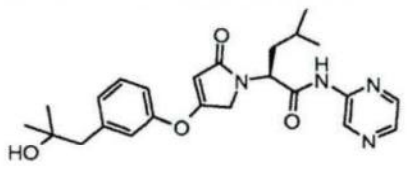
O éster t-butila do ácido [(S)-3-Metil-1-(pirazin-2-ilcarbamoil)-butil] carbâmico (0,645 g, 2,09 mmol) foi tratado com uma solução de ácido trifluoro acético/diclorometano de 30% (10 mL) a 0°C e permitiu-se que a mistura resultante fosse amornada para a temperatura ambiente em 1,5 h. Neste momento, a mistura foi particionada entre acetato de etila e água e as camadas foram separadas. A fase aquosa foi feita básica (pH = 10) pela adição de hidróxido de sódio sólido. A fase aquosa básica foi extraída com acetato de etila (3 X) e as camadas de acetato de etila foram combinadas, secas em sulfato de sódio, filtradas e concentradas *in vacuo* para produzir ácido (S)-2-amina-4-metil- pentanóico pirazin-2-ilamida (0,341 g, 78%).

Uma solução de éster etílico de ácido (E)-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2-enóico (preparada como no Exemplo 239, 0,500 g, 1,80 mmol) em diclorometano (50 mL) foi tratada com N-bromosuccinimida (0,350 g, 1,97 mmol) e 2,2'-azobis(2,4'-dimetilvaleronitrila) (0,045 g, 0,18 mmol) e aquecida para refluxar por 5,5 h sob uma atmosfera de nitrogênio. A mistura foi resfriada e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 30% de acetato de etila/hexanos) para produzir éster etílico de ácido (E)-4-bromo-3-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)- fenóxi]-but-2- enóico que foi imediatamente dissolvido em acetonitrila (30 mL) e tratado com ácido (S)-2-

amina-4-metil- pentanóico pirazin-2-ilamida (0,341 g, 1,64 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,230 g, 17,9 mmol). A mistura resultante foi vedada em um tubo e aquecida a 90°C por 14 h. A mistura foi resfriada para temperatura ambiente e particionada entre água e acetato de etila. As camadas foram separadas e a camada de acetato de etila foi concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash consecutiva (gel de sílica, 0% a 50% de acetato de etila/hexanos; gel de sílica, 0% a 30% de acetato de etila/diclorometano) e o material obtido foi dissolvido em tetrahidrofurano. A mistura foi vedada em um tubo e aquecida a 160°C por 19 h. Neste momento, a reação foi resfriada para temperatura ambiente e concentrada *in vacuo*. O resíduo foi purificado por cromatografia de coluna flash (gel de sílica, 0% a 100% de acetato de etila/hexanos) para produzir ácido (S)-2-{4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil pentanóico pirazin-2-ilamida (67 mg, 9%) como um sólido branco: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4$ $[M+H]^+$ 439,234, observou-se 439,2341; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1,01 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,03 (m, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 1,24 (s, 6 H), 1,55 - 1,72 (m, 1 H), 1,68 - 2,06 (m, 3 H), 2,79 (s, 2 H), 4,12 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,25 (d, *J* = 18,1 Hz, 1 H), 4,93 (dd, *J* = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 7,09 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,27 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 8,27 (s, 1 H), 8,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H).

EXEMPLO 246

PIRAZIN-2-ILAMIDA DO ÁCIDO (S)-2-{4-[3-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL}-4-METIL-PENTANÓICO

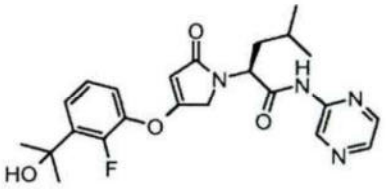


Uma mistura de pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanóico (preparado como no Exemplo 245, 0,400 g, 1,92 mmol), éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 235, 0,462 g, 1,29 mmol) e *N,N*-diisopropiletilamina (0,734 g, 5,69 mmol) em acetonitrila (16,6 mL) foi fechada em um tubo e aquecida a 100°C por 12h. A mistura foi resfriada e concentrada à vácuo. O resíduo foi particionado entre o acetato de etila (20 mL) e água (20 mL) e as fases separadas. A fase orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo. O resíduo foi dissolvido em tetraidrofurano (5 mL), fechado em um tubo de microondas Emry Optimizer e submetido a microondas a 160°C por 4h. A mistura foi resfriada e concentrada à vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida em coluna (gel de sílica, 5% a 35% acetato de etila/ hexanos) para produzir o pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (127 mg, 22%) como um sólido bege: HR-ES-MA m/z calculado para $C_{24}H_{30}N_4O_4[M+H]^+$ 439,234, observou 439,2341; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 (d,J=6,9 Hz, 3 H), 0,93 (d,J=6,9 Hz, 3 H), 1,04 (s, 6 H), 1,39 - 1,70 (m, 2 H), 1,72 - 1,87 (m, 1 H), 2,66 (s, 2 H), 4,21 (d,J=18,4 Hz, 1 H), 4,36 (s, 1 H), 4,55 (d,J=18,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5,02 (dd, J=10,9, 4,5 Hz, 1 H), 6,94 - 7,19 (m, 3 H), 7,34 (t,J=7,5 Hz,

1 H), 8,36 (d,J=2,7 Hz, 1 H), 8,41 (d,J=1,5 Hz, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,16 (s, 1 H).

EXEMPLO 247

PIRAZIN-2-ILAMIDA DO ÁCIDO (S)-2-{4-[2-FLÚOR-3-(1-HIDRÓXI-1-METIL-ETIL)-FENÓXI]-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL}-4-METIL-PENTANÓICO

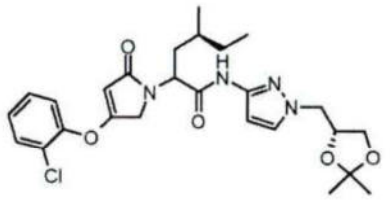


Uma solução do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (preparado como no Exemplo 143, 400 mg, 1,10 mmol), 2-aminopirazina (208 mg, 2,18 mmol) e carbonildiimidazol (186 mg, 1,15 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (2 mL) foi misturada em temperatura ambiente por 12h. Neste momento, a mistura foi transferida para um tubo de microondas Emrys Optimizer e submetida a microondas a 120°C por 5h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e 0,1N de ácido clorídrico aquoso. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água, solução aquosa de bicarbonato de sódio e secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 40 g, 70% a 100% acetato de etila/ hexanos) para produzir pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico (256 mg, 53%)

como um pó fofo quase branco: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{27}FN_4O_4$ $[M+H]^+$ 443,2089, observou 443,2088. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 (t,J=6,8 Hz, 6 H), 1,41 - 1,54 (m, 1 H), 1,49 (s, 6 H), 1,56 - 1,73 (m, 1 H), 1,73 - 1,91 (m, 1 H), 4,25 (d, J=I 8,4 Hz, 1 H), 4.60 (d,J=I 8,4 Hz, 1 H), 4,83 (s, 1 H), 5.04 (dd,J=I 1,0, 4,4 Hz, 1 H), 5,42 (br. s., 1 H), 7,24 (t,J=7,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,40 (td,J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 7,56 (td,J=7,7, 1,5 Hz, 1 H), 8,38 (d,J=2,4 Hz, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 11,19 (s, 1 H).

EXEMPLO 248

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO



Uma solução do éster etílico do ácido (benzidrilideno-amino)-acético (5,48 g, 20,5 mmol) em tetraidrofurano (40 mL) foi tratada com t-butóxido de potássio (2,83 g, 25,26 mmol) e misturado a 0°C por 35 min. Neste momento, uma solução de (S)-1-iodo-2-metil-butano (5,00 g, 25,25 mmol) em tetraidrofurano (20 mL) foi adicionada através de seringa e a solução resultante misturada a 0°C por 10 minutos e, em seguida, em temperatura ambiente durante a noite. A mistura da reação foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o éter etílico e o ácido clorídrico aquoso diluído. As camadas foram separadas, e a

camada orgânica foi lavada com salmoura e concentrada à vácuo. O resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 120 g, 0% a 10% acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster etílico do ácido (S)-2-(benzidrilideno-amino)-4-metil-hexanóico (5,09 g, 74%) como um óleo.

Uma solução do ácido (S)-2-(benzidrilideno-amino)-4-metil-hexanóico (5,09 g, 15,1 mmol) em tetraidrofurano (100 mL) foi tratada com uma solução aquosa de 2N de ácido clorídrico (50 mL) e misturada em temperatura ambiente por 1,5h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o éter metil-t-butílico e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com o éter metil-t-butílico. As fases orgânicas foram descartadas e a fase aquosa neutralizada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (150 mL) e extraída com o éter metil-t-butílico. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas com o sulfato de sódio anidro. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em éter etílico (20 mL). A solução de éter etílico foi tratada com 3M de cloreto de hidrogênio em éter etílico (10 mL) e a mistura concentrada à vácuo. O resíduo foi triturado com éter etílico e hexanos que produziu o cloridrato de éster etílico do ácido (S)-2-amino-4-metil-hexanóico (2,30 g, 73%) como um sólido branco.

Uma suspensão do sal do cloridrato de éster etílico do ácido (S)-2-amino-4-metil-hexanóico (1,05 g, 5,01 mmol) em acetonitrila (6 mL) foi tratada com *N,N*- diisopropiletilamina (1,0 mL) e misturada a 60°C por 15 min. A esta mistura foi adicionada *N,N*- diisopropiletilamina (1,2 ml) e uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-

2-enóico (preparado no Exemplo 61, 1,6 g, 5,0 mmol) em acetonitrila (4 mL) através de um funil gotejador e a mistura resultante refluída por 20 h. A mistura resultante foi concentrada à vácuo e o resíduo foi particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo dissolvido em tetraidrofurano (8 mL). A solução resultante foi transferida para um tubo de microondas Emrys Optimizer e submetida a microondas a 160°C por 4h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida ISCO (coluna de sílica RediSep de 80 g, 20% a 80% acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster etílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (950 mg, 52%).

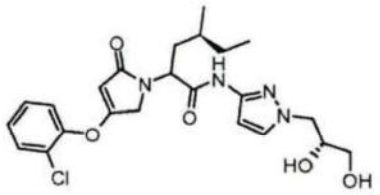
Uma solução do éster etílico do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (0,95 g, 2,60 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi tratada com uma solução aquosa de 0,5N de hidróxido de lítio (10,4 mL) e misturada a 5°C por 2h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em água (40 mL) e extraída com éter etílico. A camada de éter foi descartada, e a camada aquosa foi acidificada com 1N de ácido clorídrico aquoso (8 mL) e extraída com acetato de etila. As camadas de acetato de etila combinadas foram concentradas à vácuo que produziu o ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (839 mg, 96%) como um sólido laranja pálido.

Uma solução do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (337 mg, 1

mmol), 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (preparado como no Exemplo 49, 276 mg, 1,4 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (7 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,46 mL) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (664 mg, 1,5 mmol) e misturada em temperatura ambiente por 6h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi particionado entre o acetato de etila e uma solução aquosa de cloreto de amônio. As camadas foram separadas e a camada orgânica lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e o filtrado concentrado à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (coluna de sílica RediSep 40 g, 20% a 80% acetato de etila/ hexanos) que produziu o [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (400 mg, 76%) como um sólido amarelo pálido: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 517,2212, observou 517,2209. ^1H NMR mostrou mistura de diastereoisômeros (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,75-0,95 (m, 6 H), 1,02-1,23 (m, 2 H), 1,25 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,40 - 1,93 (m, 3 H), 3,73 (dd,J=8,5, 5,7 Hz, 1 H), 4,00 (dd,J=8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,28 (m, 3 H), 4,35 (quin, J=5,7 Hz, 1 H), 4,60 (dd,J=I 8,4, 14,5 Hz, 1 H), 4,80 (2 x s, 1 H), 4,86 - 4,96 (m, 1 H), 6,42 - 6,46 (m, 1 H), 7,37 (t,J=7,5 Hz, 1 H), 7,42 - 7,57 (m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,65 (d,J=7,8 Hz, 1 H), 10,76 - 10,84 (m, 1 H).

EXEMPLO 249

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

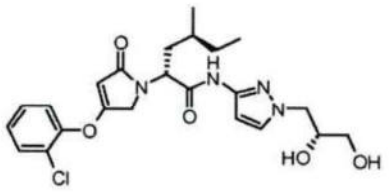


Uma solução de [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (360 mg, 0,7 mmol) em tetraidrofurano (15 mL) foi tratada com 2N de ácido clorídrico aquoso (7,5 mL) e misturada em temperatura ambiente por 2,5h. Neste momento, a mistura foi particionada entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi extraída com o acetato de etila. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com salmoura e secadas com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (coluna de sílica RediSep 12 g, 30% a 80% (10% metanol/diclorometano) hexanos) que produziu [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (285 mg, 86%) como um sólido macio branco: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1897. ^1H NMR mostrou mistura de diastereoisômeros (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77-0,96 m (m, 6 H), 1,04 - 1,93 (m, 5 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 3,77 (br. s., 1 H), 3,82 - 3,91 (m, 1 H), 4,04 - 4,14 (m, 1 H), 4,11 - 4,29 (m, 1 H), 4,58, 4,63 (2 x d,J= 18,7 Hz, 1 H), 4,71 (br. s., 1 H), 4,79, 4,81 (2 x s, 1 H), 4,86 - 4,97 (m, 2 H), 6,42 (br. s., 1 H), 7,37 (t,J=7,7 Hz, 1 H), 7,46 (t,J=7,5 Hz, 1 H),

7,49 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d,J=7,9 Hz, 1 H), 10,77, 10,79 (2 x s, 1 H)

EXEMPLO 250

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2R,4S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

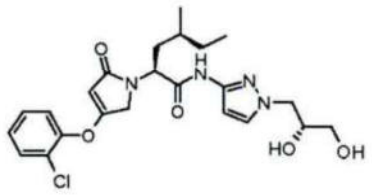


A mistura de estereoisômeros de [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 249) foi separada em enantiômeros individuais, por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de dióxido de carbono de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm). O primeiro pico desta separação produziu [1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico. HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1903. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ ppm 0,80 - 0,98 (m, 6 H), 1,12 - 1,29 (m, 2 H), 1,29 - 1,42 (m, 1 H), 1,42 - 1,61 (m, 1 H), 1,86 (t,J= 11,5 Hz, 1 H), 3,20 - 3,33 (m, 2 H), 3,72 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J=13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,11 (m, 1 H), 4,14 (d,J=18,5 Hz, 1 H), 4,63 (d,J=18,5 Hz, 1 H), 4,71 (t,J=5,4 Hz, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,88 - 4,96 (m, 2 H), 6,41 (d,J=1,9 Hz, 1 H), 7,31 - 7,40 (m, 1 H), 7,47 (t,J=7,0 Hz, 1 H), 7,50 - 7,56 (m, 2 H), 7,65 (d,J=7,5 Hz, 1 H), 10,77 (s, 1 H).

EXEMPLO 251

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2S,4S)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

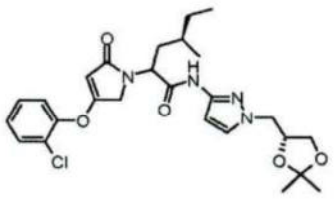


A mistura de estereoisômeros de [1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 249) foi separada em enantiômeros individuais por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de dióxido de carbono de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção

SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm). O segundo pico desta separação produziu [1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico. HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1900. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,83 (t,J= 7,2 Hz, 3 H), 0,92 (d,J= 6,4 Hz, 3 H), 1,04 - 1,18 (m, 1 H), 1,24 (br. s., 1 H), 1,40 - 1,53 (m, 1 H), 1,56 - 1,67 (m, 1 H), 1,69 - 1,80 (m, 1 H), 3,23 - 3,33 (m, 2 H), 3,78 (br. s., 1 H), 3,87 (dd,J= 13,6, 7,7 Hz, 1 H), 4,09 (dd,J= 13,6, 3,8 Hz, 1 H), 4,23 (d,J= 18,5 Hz, 1 H), 4,58 (d,J= 18,5 Hz, 1 H), 4,70 (t,J= 4,9 Hz, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,87 - 4,96 (m, 2 H), 6.42 (d,J= 1,9 Hz, 1 H), 7,37 (t,J= 7,9 Hz, 1 H), 7,46 (t,J= 7,9 Hz, 1 H), 7,49 - 7,53 (m, 1 H), 7,53 (d,J= 1,9 Hz, 1 H), 7,65 (d,J= 7,9 Hz, 1 H), 10,79 (s, 1 H).

EXEMPLO 252

[1-((R)-2,2-DIMETIL-[1,3]DIOXOLAN-4-ILMETIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO



Uma solução de (D)-2-metil-1-butanol (8,8 g, 100 mmol), trifenilfosfato (31 g, 100 mmol) em diclorometano a 0°C foi tratada com uma solução de iodo (31,2 g, 123 mmol) em diclorometano (1 L) durante 1h através de um funil gotejante. A mistura resultante foi misturada em temperatura ambiente

durante a noite e tratada com tiossulfato de sódio saturado. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio e concentrada à vácuo. O resíduo foi destilado sob pressão reduzida (90°C, 200 mm Hg) e o destilado dissolvido em 10% de solução de éter etílico/ éter de petróleo. A solução foi lavada com o tiossulfato de sódio, 0,1N de solução aquosa de hidróxido de sódio, água e salmoura e secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo que produziu o (R)-1-iodo-2-metilbutano (9,67 g, 49%) como óleo incolor.

Uma solução de éster etílico do ácido (benzidrilideno-amino)-acético (6,03 g, 22,58 mmol) em tetraidrofurano (40 mL) foi tratada com t-butóxido de potássio (2,53 g, 22,58 mmol) e misturada a 0°C por 35 min. Neste momento, uma solução de (R)-1-iodo-2-metil-butano (4,5 g, 22,72 mmol) em tetraidrofurano (30 mL) foi adicionada através de uma seringa. A solução foi misturada por 35 min e a solução resultante misturada a 0°C por 10 min e, em seguida, a temperatura ambiente durante a noite. A mistura resultante foi filtrada através de uma camada de gel de sílica e lavada com tetraidrofurano e éter etílico. O filtrado foi concentrado à vácuo, o resíduo particionado entre o tetraidrofurano (130 ml) e uma solução de 2N de ácido clorídrico (60 mL) e misturado em temperatura ambiente por 1,5h. Neste momento, a mistura foi concentrada à vácuo e particionada entre o éter metil-t-butílico e água. As camadas foram separadas e a fase aquosa foi lavada com o éter metil-t-butílico. A fase orgânica foi descartada e a fase aquosa foi neutralizada com uma solução aquosa de 1N de hidróxido de sódio (200 mL). A solução foi extraída com o éter metil-t-

butílico. A camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em éter etílico (20 mL). A solução resultante foi tratada com 3 M de cloreto de hidrogênio em éter etílico (10 mL) e concentrado à vácuo. O resíduo foi triturado com o éter etílico e hexanos que produziu o cloridrato do éster etílico do ácido (R)-2-amino-4-metil-hexanóico (2,75 g, 58%) como um sólido branco.

Uma suspensão do sal do cloridrato do éster etílico do ácido (R)-2-amino-4-metil-hexanóico (1,57 g, 7,50 mmol) em acetontrile (9 mL) foi tratada com *N,N*- diisopropiletilamina (1,62 mL) e misturada a 60°C por 15 min. Neste momento, a solução foi tratada com *N,N*- diisopropiletilamina (1,62 mL) e uma solução do éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 2,39 g, 7,49 mmol) em acetonitrila (4 mL) através de um funil gotejador e refluído por 20 h. A mistura foi concentrada à vácuo e o restante particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo dissolvido em tetraidrofurano (8 mL) e transferida para um tubo de microondas Emrys Optimizer e submetida a microondas a 160°C por 4h. A mistura foi resfriada e concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 80 g, 20% a 80% acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster etílico do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (1,26 g, 46%).

Uma solução do éster etílico do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico

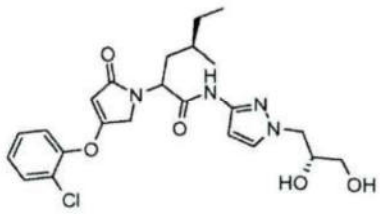
(1,25 g, 3,42 mmol) em tetraidrofurano (14 mL) foi tratada com uma solução de 0,5N de hidróxido de lítio (4 mL) e misturada a 5°C por 2 h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi dissolvido em água (40 mL) e lavado com éter etílico. A fase orgânica foi descartada e a camada aquosa acidificada com 1N de ácido clorídrico aquoso (10 mL) e extraída com acetato de etila. As camadas combinadas de acetato de etila foram concentradas à vácuo que produziu o ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (1,13 g, 98%) como um sólido marrom pálido.

Uma solução de ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (500 mg, 1,48 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-ilamina (364,8 mg, 1,85 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (8 mL) foi tratada com o *N,N*-diisopropiletilamina (0,68 mL) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (918 mg, 2,07 mmol) e a mistura resultante misturada em temperatura ambiente por 6h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e uma solução aquosa de cloreto de amônio. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 40g, 20% a 80% de acetato de etila/ hexanos) que produziu o [1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (650 mg, 85%) como um sólido gomoso: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{26}H_{33}ClN_4O_5$

$[M+H]^+$ 517,2212, observou 517,2211. ^1H NMR mostrou mistura de diastereoisômeros (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,81 - 0,91 (m, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,26 - 1,35 (m, 9 H), 1,68 - 1,86 (m, 2 H), 3,74 (dd,J= 8,3, 5,9 Hz, 1 H), 4.01 (dd,J= 8,3, 6,5 Hz, 1 H), 4,04 - 4,17 (m, 2 H), 4,22 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,29 - 4,41 (m, 1 H), 4,58 (dd,J= 18,4, 2,3 Hz, 1 H), 4,78 (dd,J= 9,8, 6,0 Hz, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 6,44 (d,J= 2,1 Hz, 1 H), 7,37 (td,J= 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,47 (td,J= 7,9; 1,2 Hz, 1 H), 7,52 (dd,J= 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 7,61 (t,J= 2,1 Hz, 1 H), 7,66 (dd,J= 7,9, 1,2 Hz, 1 H), 10,73 (d,J= 3,0 Hz, 1 H).

EXEMPLO 253

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

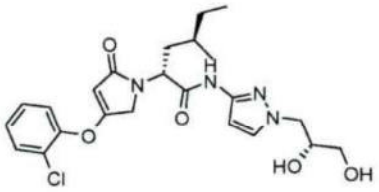


Uma solução de [1-((R)-2,2-Dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado no Exemplo 252, 600 mg, 1,16 mmol) em tetraidrofurano (25 mL) foi tratada com 2N de ácido clorídrico aquoso (12 mL) e misturado em temperatura ambiente por 2h. Neste momento, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre 17% de acetato de etila/ hexanos e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com salmoura e secada com o sulfato de

sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo que produziu o [1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (500 mg, 90,4%) como um pó fofo: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1896. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (br. s., 3 H), 1.29 (br. s. 6 H), 1,78 (br. s., 2 H), 3,14 - 3,58 (m, 4 H), 3,70 - 3,93 (m, 2 H), 4,09 (dd,J= 13,4, 2,6 Hz, 1 H), 4,21 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,69 - 4,79 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 6.41 (Ir. s., 1 H), 7,37 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,41 - 7,58 (m, 3 H), 7,65 (d,J= 7,8 Hz, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 254

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2R,4R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

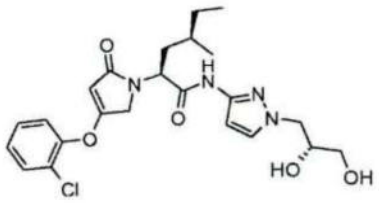


7A mistura de estereoisômeros do [1-((R)-2,3-Diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 253) foi separada em enantiômeros individuais por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral:

DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de CO_2 de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm). O primeiro pico desta separação produziu o [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R, 4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1900. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,85 (br. s., 3 H), 1,28 (br. s., 6 H), 1,78 (br. s., 2 H), 3,32 (br. s., 2 H), 3,66 - 3,97 (m, 2 H), 4,09 (d,J= 12,1 Hz, 1 H), 4,21 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,67 - 4,85 (m, 3 H), 4,95 (d,J= 3,6 Hz, 1 H), 6,41 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,58 (m, 4 H), 7,64 (d,J= 7,5 Hz, 1 H), 10,70 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 255

[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2S,4R)-2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-4-METIL-HEXANÓICO

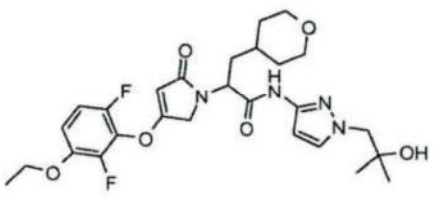


A mistura de estereoisômeros do [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparada como no Exemplo 253) foi separada em enantiômeros

individuais por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de CO_2 de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm).O segundo pico desta separação produziu o [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S, 4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{23}H_{29}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ 477,1899, observou 477,1896; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-J_6) δ ppm 0,77 - 0,93 (m, 3 H), 1,29 (br. s., 6 H), 1,63 - 1,92 (m, 2 H), 3,31 (br. s., 2 H), 3,69 - 3,81 (m, 1 H), 3,86 (dd,J= 13,5, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd,J= 13,5, 3,6 Hz, 1 H), 4,21 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,58 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,78 (m, 2 H), 4,79 (s, 1 H), 4,94 (d,J= 4,5 Hz, 1 H), 6,41 (s, 1 H), 7,36 (t,J= 7,8 Hz, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 3 H), 7,65 (d,J= 7,8 Hz, 1 H), 10,70 (s, 1 H).

EXEMPLO 256

2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA



Uma solução do ácido 2-t-butoxicarbonilamina-3-(tetraidropirano-4-il)-propiônico (2,61 g, 9,55 mmol) e do 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (como preparado em *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Exemplo 80, 1,8 g, 11,6 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (2,58 g, 20 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfônio (8,84 g, 20 mmol) e a mistura resultante misturada em temperatura ambiente por 12h. Neste momento, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e uma solução concentrada de cloreto de amônio. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 120 g, 30% a 100% de acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster-t-butílico do ácido [1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-etil]-carbâmico (3,2 g, 82%) como um sólido branco.

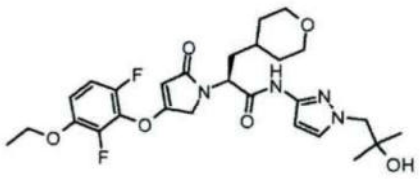
Uma solução de éster-t-butílico do ácido [1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-etil]-carbâmico (3,2 g, 7,8 mmol) em metanol (150 mL) foi tratada com gás cloreto de hidrogênio por 2 min a 0°C e misturado em temperatura ambiente por 1h. Após esse período, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo tratado com acetonitrila (50 mL). A mistura foi concentrada à vácuo que produziu o cloridrato de 2-amino-*N*-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (3,0 g, 100%) como um sólido branco.

Uma suspensão do sal cloridrato de 2-amino-*N*-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (766 mg, 2,0 mmol) em acetonitrila (15 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (1,0 mL) e a mistura resultante misturada a 60°C por 15 min. Após este período, *N,N*-diisopropiletilamina (0,5 ml) e uma solução de éster etílico do ácido (E)-4- bromo-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (preparado no Exemplo 116, 705 mg, 1,93 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionadas e a solução resultante refluída por 20h. A mistura resultante foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo dissolvido em tetraidrofurano (4 mL) e transferido para um tubo de microondas Emrys Optimizer e submetido a microondas a 160°C por 6h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 40 g, 5% a 80% (10% de metanol/ diclorometano)/ hexanos) que produziu o 2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-*N*-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-pirano-4-il)-propionamida (148 mg, 14%): HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observou 549,2520; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 (br. s., 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H) 1,35 (t,J= 6,9 Hz, 3 H), 1,55 - 1,74 (m, 3 H), 1,75 - 1,88 (m, 1 H), 3,09-3,31 (m, H 2), 3,82 (br. s., 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q, J= 6,9 Hz, H 2), 4,32 (d,J= 18,6 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,64 (d,J= 18,6 Hz, 1 H), 4,91 (dd,J= 10,8, 4,4 Hz, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (d,J= 1,8 Hz, 1 H), 7,17 (td,J= 9,4, 4,9 Hz, 1 H), 7,27

(td,J= 9,4, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 257

(S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

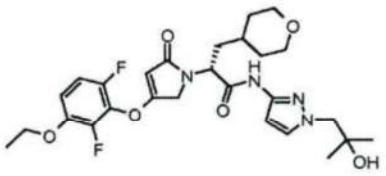


A mistura de estereoisômeros do [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 256) foi separada em enantiômeros individuais por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de CO_2 de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm).O primeiro pico desta separação produziu o (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observou 549,2521; ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,07 (br. s., 3 H), 1,13 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 (t,J= 6,8 Hz, 3 H), 1,56 - 1,74 (m, 3 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 4,14 (q,J= 6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d,J= 18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d,J= 18,8 Hz, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 4,85 - 4,96 (m, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,07 - 7,22 (m, 1 H), 7,23 - 7,33 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, 1 H).

EXEMPLO 258

(R)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

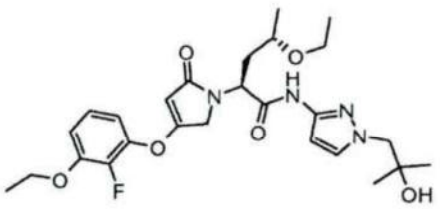


A mistura de estereoisômeros do [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 256) foi separada em enantiômeros individuais por cromatografia com fluido supercrítico em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de CO_2 de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm). O

segundo pico desta separação produziu o (R)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{27}H_{34}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 549,2519, observou 549,2523; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,12 - 1,31 (m, 3 H), 1,35 (t,J=6,8 Hz, 3 H), 1,64 (d,J=13,4 Hz, 3 H), 1,81 (br. s., 1 H), 3,05 - 3,33 (m, 2 H), 3,70 - 3,86 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,13 (q,J=6,8 Hz, 2 H), 4,32 (d, J=18,8 Hz, 1 H), 4,64 (d,J=18,8 Hz, 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 1 H), 5,06 (s, 1 H), 6,45 (s, 1 H), 7,11 - 7,21 (m, 1 H), 7,27 (br. s., 1 H), 7,54 (s, 1 H), 10,81 (s, I H).

EXEMPLO 259

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (2S,4S)-4-ETÓXI-2-[4-(3-ETÓXI-2-FLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-PENTANÓICO

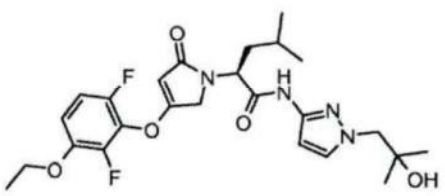


Uma suspensão do sal do cloridrato de [1-(2-hidróxi-2- metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S, 4S)-2-amino-4-etóxi-pentanóico (preparado como no Exemplo 95, 124,5 mg, 0,335 mmol) em acetonitrila (7 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml). Nesse momento, uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 114, 117 mg, 0,337 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi adicionada e a

solução resultante refluída por 64h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo dissolvido em tetraidrofurano (2 mL) e transferido para um tubo de microondas Optimizer Emrys e submetido a 160°C por 1,5h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 12 g, 10% a 70% (10% de metanol/ diclorometano)/ hexanos) que produziu o [1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S, 4S)-4-etóxi-2-[4-(3-etóxi-2-flúor- fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-pentanóico (87 mg, 50%): HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{26}H_{35}FN_4O_6$ $[M+H]^+$ 519,2614, observou 519,2615. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,19 (m, 12 H), 1,36 (t,J= 6,0 Hz, 3 H), 1,75-2,02 (m, 2 H), 3,15 - 3,30 (m, 1 H), 3,33 (br. s., H 1), 3,40 - 3,55 (m, 1 H), 3,89 (br. s., 2 H), 4,06 - 4,21 (m, H 2), 4,29 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,49 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,67 (br. s., 1 H), 4,85 - 4,99 (m, 2 H), 6,44 (br. s., 1 H), 6,91 - 7,06 (m, 1 H), 7,05 - 7,29 (m, 2 H), 7,53 (br. s., 1 H), 10,69 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 260

[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-AMIDA DO ÁCIDO (S)-2-[4-(3-ETÓXI-2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-L-IL]-4-METIL-PENTANÓICO



Uma solução de mono-hidrato de N-t-butoxicarbonila-(L)-leucina (2,81 g, 11,28 mmol) e 1-(3-amino-pirazol-1-il)-2-metil-propan-2-ol (preparado em *U.S. Pat. Appl.* US2008021032, Exemplo 80, 2,02 g, 13 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (15 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (3,5 mL, 20 mmol) e hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)-fosfônio (8,84 g, 20 mmol) e misturada em temperatura ambiente por 12 h. Neste momento, a mistura foi concentrada à vácuo. O resíduo foi particionado entre o acetato de etila e uma solução concentrada de cloreto de amônio. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada com água e salmoura e secada com sulfato de sódio anidro. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 120 g, 20% a 80% de acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster t-butílico do ácido {(S)-1[-1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-3-metil-butil}-carbâmico (4,15 g, 100%) como um sólido branco.

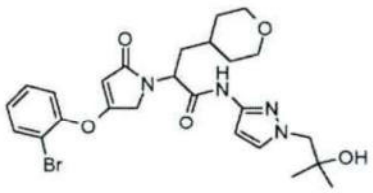
Uma solução de éster t-butílico do ácido {(S)-1[-1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-3-metil-butil}-carbâmico (4,15 g) em diclorometano (8 mL) foi tratada com ácido trifluoracético (8 mL) e misturada em temperatura ambiente por 1h. Neste momento, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo dissolvido em metanol (10 mL) e tratado com gás cloreto de hidrogênio por 2 min. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi secado à vácuo alto. O sólido obtido foi triturado com éter etílico que produziu o cloridrato de [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-

amida do ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanóico (3,86 g, 100%) como um sólido branco.

A suspensão do sal do cloridrato de [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-amino-4-metil-pentanóico (2,0 g, 5,8 mmol) em acetonitrila (25 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (4,0 mL) e misturada a 60°C por 15 min. Neste momento, *N,N*- diisopropiletilamina (2,5 mL) e uma solução de éter etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-but-2-enóico (preparado no Exemplo 116, 1,37 g, 3,75 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionadas e a solução resultante refluída por 48h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 40 g, 5% a 80% (10% de metanol/ diclorometano)/ hexanos) que produziu o [1-(2-Hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico (295 mg, 16%): HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{25}H_{32}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ 507,2414, observou 507,2414; ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,96 (br. s., 6 H), 1,13 (br. s., 6 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,48 - 1,64 (m, 1 H), 1,66 - 1,95 (m, 2 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,91 (br. s., 2 H), 4,01 - 4,24 (m, 3 H), 4,38 (d,J= 17,8 Hz, 1 H), 4,88 (br. s., 1 H), 4,99 (br. s., 1 H), 6,66 (br. s., 1 H), 6,73 - 7,00 (m, 2 H), 7,27 (br. s., 1 H), 8,79 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 261

2-[4-(2-BROMO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-(TETRAIDRO-PIRAN-4-IL)-PROPIONAMIDA

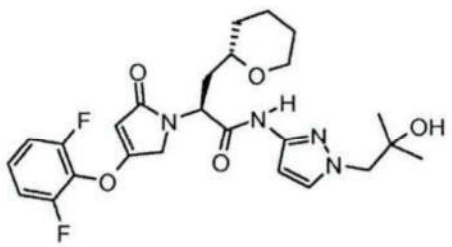


Uma suspensão de sal de cloridrato de 2-amino-*N*-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (preparado como no Exemplo 256, 591 mg, 1,54 mmol) em acetonitrila (20 mL) foi tratada com *N,N*-diisopropiletilamina (0,7 mL) e misturada a 60°C por 15 min. Neste momento, *N,N*-diisopropiletilamina (0,3 mL) e uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-bromo-fenóxi)-but-2-enóico (preparado no Exemplo 136, 928 mg, 2,55 mmol) em acetonitrila (10 mL) foram adicionadas e a solução resultante foi misturada a 60°C por 12h e a 80°C por 1h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi particionado entre o acetato de etila e água. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi secada com sulfato de sódio. A mistura foi filtrada e concentrada à vácuo e o resíduo purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 40 g, 25% a 80% de acetato de etila/ hexanos) que produziu o éster etílico do ácido (E)-3-(2-bromo-fenóxi)-4-{1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-etilamino}-but-2-enóico (250 mg, 27%) como um sólido quase branco.

Uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-(2-bromo-fenóxi)-4-{1-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-carbamoil]-2-(tetraidro-piran-4-il)-etilamino}-but-2-enóico (250 mg) em tetraidrofurano (8 mL) foi colocada em um tubo de microondas Emrys Optimizer e submetida a microondas a 160°C por 3h. A mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia rápida ISCO (sílica RediSep 4 g, 30% a 100% de acetato de etila/ hexanos) que produziu o 2-[4-(2-Bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetraidro-piran-4-il)-propionamida (80 mg, 35%) como um sólido amarelo claro: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{25}H_{31}BrN_4O_5$ $[M+H]^+$ 547,1551, observou 547,1551. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04(br. s., 3 H), 1,06 (br. s., 3 H), 1,11 - 1,48 (m, 3 H), 1,53 - 1,73 (m, 3 H), 1,73 - 1,89 (m, 1 H), 3,11 - 3,31 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 4,24 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,62 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,66 - 4,72 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,93 (dd,J= 10,6, 4,8 Hz, 1 H), 6,45 (d,J= 2,1 Hz, 1 H), 7,22 - 7,34 (m, 1 H), 7,48 - 7,53 (m, 2 H), 7,54 (d,J= 2,1 Hz, 1 H), 7,79 (d,J= 8,2 Hz, 1 H), 10,81 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 262

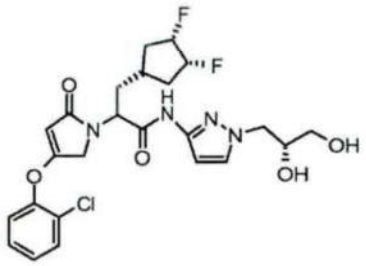
(S)-2-[4-(2,6-DIFLÚOR-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-N-[1-(2-HIDRÓXI-2-METIL-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-3-TETRAIDRO-PIRAN-2-IL-PROPIONAMIDA



A mistura de estereoisômeros do [1-((R)-2,3-diidroxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico (preparado como no Exemplo 93) foi separada em enantiômeros individuais por cromatografia de fluido supercrítico, em um sistema Berger MultiGram II Supercritical Fluid Chromatography (modelo SD-1) do Mettler-Toledo AutoChem Berger Instruments, Newark, Delaware, EUA (coluna quiral: DAICEL AD, temperatura de 30°C, taxa de fluxo de 70 mL/min, 30% de metanol, e pressão de CO_2 de 100 bar, um detector de comprimento de onda UV variável Knauer com célula de fluxo de alta pressão foi usado para a detecção SFC. A detecção em SFC foi realizada pela medida da absorção de UV a 220 nm). O pico principal desta separação produziu o (S)-2-[4-(2,6-Diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-tetraidro-piran-2-il-propionamida: HR-ES-MS (m/z) calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_4O_6$ $[M+H]^+$ 505,2257, observou 505,2258; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,05 (br. s. 6 H), 1,23 (br. s., 1 H), 1,42 (br. s., 3 H), 1,59 (d,J= I 1,8 Hz, 1 H), 1,75 (br. s., 1 H), 1,90 (br. s., 2 H), 3,10 - 3,30 (m, 2 H), 3,80 (d,J= 11,5 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 4,33 (d,J= 18,4 Hz, 1 H), 4,50 m (J= 18,4 Hz, 1 H), 4,66 (br. s., 1 H), 4,81 - 4,97 (m, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 6,45 (br. s., 1 H), 7,27 - 7,50 (m, 3 H), 7,54 (br. s., 1 H), 10,67 (br. s., 1 H).

EXEMPLO 263

2-[4-(2-CLORO-FENÓXI)-2-OXO-2,5-DIIDRO-PIRROL-1-IL]-3-((1R,3S,4R)-3,4-DIFLÚOR-CICLOPENTIL)-N-[1-((R)-2,3-DIIDRÓXI-PROPIL)-1H-PIRAZOL-3-IL]-PROPIONAMIDA



Uma suspensão de hidreto de alumínio e lítio (6,6 g, 174 mmol) em éter dietílico (60 mL) sob atmosfera de argônio foi tratada com gotejamento de uma solução de ácido 3-ciclopenteno-1-carboxíclico (10,00 g, 89,2 mmol) em éter dietílico (50 mL). Após a adição ser completa, a mistura foi refluída por 3 h, então deixada esfriar em temperatura ambiente e, lentamente, resfriada com água (28 mL) seguida por 3N de ácido clorídrico aquoso (60 mL). Um precipitado espesso formado e a borra foram diluídos com mais éter etílico e água. Este foi então filtrado através de um funil filtrante de vidro para remover os sais e o filtrado separados em camadas. A camada orgânica foi removida e secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo para produzir o ciclopent-3-enil-metanol (7,86 g, 90%) como o óleo amarelo claro.

Em um balão sob atmosfera de argônio foi colocado o ciclopent-3-enil-metanol (7,86 g, 80 mmol) e a piridina (100 mL). A esta mistura foi adicionado lentamente cloreto de benzoíla (9,30 mL, 80 mmol). Após a adição ser completa, a mistura foi misturada a 25°C por 1,5h. Após este período, a mistura foi lentamente tratada com água (15 mL) e concentrada à vácuo para remover a maioria da piridina. A mistura foi levada ao clorofórmio (400 mL) e lavada com água (300 ml). A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio,

filtrada e concentrada à vácuo para produzir o éster do ácido ciclopent-3-enil-metil benzóico (15,86 g, 98%) como um óleo amarelo claro.

Em um balão foi colocado uma solução a 50% do N-óxido de N-metilmorfolina em água (19,3 g, 0,082 mol), acetona (100 mL) e 2,5% de tetraóxido de ósmio em t-butanol (1,5 mL). A este, a mistura foi então adicionada gota a gota durante 1,5h uma solução de éster do ácido ciclopent-3-enil-metil benzóico (15,86 g, 0,078 mol) em acetona (90 mL). A mistura foi misturada durante a noite em 25°C e, em seguida, diluída em clorofórmio (250 mL) e água (75 mL). As camadas foram agitadas e separadas. A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa de 1N de ácido clorídrico (2 x 75 mL), uma solução saturada de bicarbonato de sódio (75 mL), secada com sulfato de sódio, e concentrada à vácuo para produzir um sólido quase branco. O sólido foi recristalizado do tolueno quente para produzir o éster (1S, 3R, 4S)-3,4-diidróxi-ciclopentilmetil (12,33 g, 67%) como grandes cristais brancos.

Uma mistura do éster do ácido (1S, 3R, 4S)-3,4-diidróxi-ciclopentilmetil benzóico (3,00 g, 12,7 mmol), tetracloreto de carbono (45 mL) e cloreto de tionila (1,11 mL, 15,24 mmol) foi refluído por 2h. A mistura foi concentrada à vácuo para produzir um óleo incolor que foi absorvido em tetracloreto de carbono (12 mL), acetonitrila (12 mL) e água (18 mL). A mistura resultante foi vigorosamente misturada e periodato de sódio (2,7 g, 12,70 mmol) e hidrato do cloreto de rutênio (III) (15 mg) foram adicionados e misturados a 25°C por 1,5h. Após este período, uma quantidade adicional de periodato de sódio (60 mg) foi

adicionada e misturada a por mais 1h. A mistura foi extraída com cloreto de metileno (2 x 90 mL) e as camadas orgânicas combinadas lavadas com uma solução saturada de bicarbonato de sódio (60 mL), uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (60 mL), secadas com o sulfato de sódio, filtradas e concentradas à vácuo para produzir o S,S-dióxido de éster metílico do ácido (3aα, 5α, 6aα)-(tetraidro-4H- ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il) benzóico (3,79 g, quant), como um sólido branco.

Em um balão sob atmosfera de argônio foi colocado o S,S-dióxido de éster metílico do ácido (3aα, 5α, 6aα)-(tetraidro-4H- ciclopenta-1,3,2-dioxatiol-5-il) benzóico (3,79 g, 12,70 mmol), acetonitrila (125 mL) e fluoreto de tetrametilamônio (1,28 g, 13,34 mmol). A mistura foi refluída por 1h. Após este período, a mistura foi concentrada à vácuo para produzir um material semi-sólido bege (4,98 g). Este material foi tratado com metanol (50 mL) e ácido sulfúrico concentrado (50 gotas) e misturado a 25°C por 6h. Após este período, a mistura foi concentrada à vácuo e o resíduo absorvido em acetato de etila (200 mL) e lavado com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (50 mL). A camada orgânica foi separada, secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada com gel de sílica (6 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 40 g AnaLogix, 10% de acetato de etila/ hexanos a 30% de acetato de etila/ hexanos) produziu éster (1S, 3S, 4S)-3-flúor-4-hidróxi-ciclopentilmetil (2,42 g, 80%): HR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{15}O_3F$ $[M+H]^+$ 239,1078, observou 239,1078.

Em um balão sob atmosfera de argônio foi colocado o éster do ácido (1S, 3S, 4S)-3-flúor-4-hidróxi-

ciclopentilmetil benzóico (1,80 g, 7,55 mmol) em tetraidrofurano (20 mL). A esta mistura foi adicionada lentamente uma solução de sulfurtrifluoreto de bis(2-metoxietil)-amino em tetraidrofurano (7 mL). Após a adição ser completa, a mistura foi refluída por 2h. Após este período, a mistura foi resfriada em temperatura ambiente e lentamente colocada em uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (75 ml) que causou evolução do gás. A mistura foi então extraída com acetato de etila (125 mL). A camada orgânica foi lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (50 mL), secada com o sulfato de sódio, filtrada e concentrada com gel de sílica (5 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 40g AnaLogix, 10% de acetato de etila/ hexanos) produziu o éster (1S, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentilmetil (1,06 g, 58%) como um óleo incolor: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{13}H_{14}O_2F_2$ $[M+H]^+$ 241,1035, observou 241,1035.

A solução de éster do ácido (1S, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentilmetil benzóico (1,05 g, 4,37 mmol) em etanol (15 mL) foi tratada com uma solução de carbonato de potássio (908 mg, 6,55 mmol) em água (6 mL) e aquecida a 95°C por 4h. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada à vácuo. O resíduo foi então formado um azeótropo com acetonitrila e absorvido em acetonitrila/metanol e concentrada à vácuo com gel de sílica (4 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (24 g da coluna AnaLogix, 30% de acetato de etila/hexanos a 66% de acetato de etila/ hexanos) produziu ((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil-metanol (557 mg, 94%) como um óleo incolor: HR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_{10}OF_2$ (M-H) 135,0621, observou 135,0622.

Em um balão de fundo redondo foi colocado cloreto de metileno (4 mL) e 2M de solução de cloreto de oxalil em cloreto de metileno (1,1 mL, 2,20 mmol) resfriado a -78°C. Esta mistura foi tratada gota a gota com dimetilsulfóxido (240 µL, 3,3 mmol) e misturada por 1h. Após este período, uma solução de ((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-metanol (150 mg, 1,10 mmol) em cloreto de metileno (1 mL) foi adicionada gota a gota e misturada a -78°C por 20 min. Após este período, foi adicionada trietilamina (60 mL, 4,3 mmol) e aquecida a 0°C e misturada por 1h. A mistura foi resfriada com uma solução aquosa de 1M de bissulfato de potássio (6 mL) e extraída com cloreto de metileno (2 x 10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas à vácuo com gel de sílica (1,5 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 12 g AnaLogix, 40% deacetato de etila /hexanos) produziu (1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor- ciclopentanocarbaldeído (122 mg, 83%) como um óleo amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_6H_8OF_2$ (M-H) 133,0465, observou 133,0466.

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de argônio foi colocado éster metílico N-(benziloxicarbonil)-α-fosfonoglicina (408 mg, 1,23 mmol) em cloreto de metileno (2 mL) e resfriada a 0°C em banho de gelo. Para esta mistura foi adicionado lentamente 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno (170 µL, 1,07 mmol) e, então, misturada a 0°C por 20 min. Após este período, a mistura foi tratada com uma solução de (1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentanocarbaldeído (110 mg, 0,82 mmol) em cloreto de metileno (1 mL). Após a adição ser completa, a mistura foi permitida aquecer a 25°C e misturada durante a noite. A mistura foi concentrada à vácuo e o

resíduo dissolvido em acetato de etila (15 mL) e lavado com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (8 mL). A camada aquosa foi então extraída com acetato de etila (10 mL). As camadas orgânicas foram combinadas, secadas com sulfato de sódio, filtradas e concentradas à vácuo com gel de sílica (1,5 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 24 g AnaLogix, 30% de acetato de etila/ hexanos) produziu éster metílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-acrílico (212 mg, 76%) como um óleo viscoso incolor: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{17}H_{19}NO_4F_2$ $[M+H]^+$ 340,1355, observou 340,1355.

Em um pequeno cilindro de agitação Parr foi colocado éster metílico do ácido 2-benziloxicarbonilamino-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-acrílico (202 mg, 0,59 mmol) em metanol (10 mL) e 10% de paládio sobre carvão ativado (40 mg). O balão foi colocado sob uma atmosfera de hidrogênio a 40 psi em um agitador Parr por 2h. Após este período, a mistura foi filtrada através de celite e o filtrado concentrado à vácuo para produzir o éster metílico do ácido 2-amino-3-(1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico bruto(131 mg)como um semi sólido quase branco. Este material foi usado sem purificação.

Em um pequeno cilindro de pressão foram colocados éster metílico do ácido 2-amino-3-(1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico (125 mg, 0,60 mmol), acetonitrila (10 mL) e *N,N*-diisopropiletilamina (170 µL, 0,90 mmol) e misturados a 80°C. A esta mistura foi adicionada lentamente uma solução de éster etílico do ácido (E)-4-bromo-3-(2-cloro-fenóxi)-but-2-enóico (preparado como no Exemplo 61, 218 mg,

0,66 mmol) em acetonitrila (5 ml) e a mistura resultante aquecida a 100°C por 16h. A mistura foi então concentrada à vácuo com gel de sílica (2 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (24g de coluna AnaLogix, 5% de acetato de etila/ hexanos a 25% de acetato de etila/ hexanos) produziu o éster etílico do ácido (E)-3-(2-cloro-fenóxi)-4-[2-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-1-metoxicarbonil-etilamino]-but-2-enóico (110 mg) como um óleo amarelo claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{21}H_{26}NO_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 446,1541, observou 446,1541.

Uma solução de éster etílico do ácido (E)-3-(2-cloro-fenóxi)-4-[2-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-1-metoxicarbonil-etilamino]-but-2-enóico (105 mg, 0,24 mmol) em acetonitrila (2 mL) foi colocada em um tubo fechado de reação de microondas e aquecidos em um reator de microondas a 180°C por 3h. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e concentrada à vácuo com gel de sílica (1,5 g).A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna 12g AnaLogix, 50% de acetato de etila/ hexanos) produziu o éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico (60 mg) como um óleo rosa claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{19}H_{20}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 400,1122, observou 400,1124.

A mistura do éster metílico do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico (55 mg, 0,14 mmol) em uma solução 1:1 de tetraidrofurano: água (4 mL) foi tratada com hidróxido de lítio monohidrato (13 mg, 0,28 mmol). A mistura foi misturada por 1h a 25°C. Após esse período, a mistura foi concentrada à vácuo para remover o tetraidrofurano e diluída

com água (10 mL) e o pH ajustado para pH= 3 com 1N de ácido clorídrico aquoso e extraída com acetato de etila (10 mL). A camada orgânica foi secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo para produzir o ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico (48 mg, 90%) como um sólido rosa claro: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{18}H_{18}NO_4ClF_2$ $[M+H]^+$ 386,0965, observou 386,0966.

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de argônio foi colocado o ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-propiônico (45 mg, 0,12 mmol) e 1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]propionamida (preparado como no Exemplo 49, 28 mg, 0,14 mmol) em *N,N*-dimetilformamida (1,5 mL). A esta mistura foram adicionados *N,N*-diisopropiletilamina (60 µL, 0,35 mmol) e hexaflúorfosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)-fosfônio (78 mg, 0,18 mmol) e misturada por 16h a 25°C. Depois deste período, a mistura foi diluída com acetato de etila (20 mL) e lavada com uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (15 mL), uma solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (15 mL) e uma solução aquosa saturada de cloreto de sódio (15 mL). A camada orgânica foi separada e secada com sulfato de sódio, filtrada e concentrada à vácuo com gel de sílica (1,5 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 12 g AnaLogix, 70% de acetato de etila/ hexanos a 100% de acetato de etila) produziu o 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (45

mg, 68%) como uma espuma quase branca: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{27}H_{31}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 565,2024, observou 565,2025.

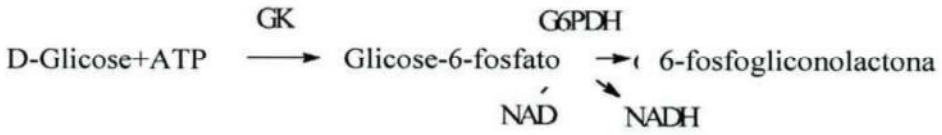
Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de argônio foi colocado 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (42 mg, 0,074 mmol) dissolvido em metanol (2 mL). A esta mistura foi então adicionado ácido toluenosulfônico monoidrato (7 mg) e misturado a 25°C durante a noite. Após esse período, a mistura foi diluída com metanol (4 mL) e clorofórmio (9 mL) e lavada com uma solução saturada aquosa de bicarbonato de sódio (5 mL). A camada aquosa foi extraída com metanol/ clorofórmio (2:3/ 10 mL) e as camadas orgânicas foram combinadas e então concentradas à vácuo com gel de sílica (1,5 g). A purificação por cromatografia rápida Biotage (coluna de 12 g AnaLogix, 5% de metanol/ acetato de etila) produziu o 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-((1R, 3S, 4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida (26 mg, 67%) como uma goma incolor: HR-ES-MS m/z calculado para $C_{24}H_{27}N_4O_5ClF_2$ $[M+H]^+$ 525,1711, observou 525,1712; ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 2,32 (m, 7 H), 3,18 - 3,30 (m, 2 H), 3,69 - 3,82 (m, 1 H), 3,87 (dd, J= 13,4, 7,5 Hz, 1 H), 4,09 (dd, J= 13,4, 3,6 Hz, 1 H), 4,25 (d, J= 18,7 Hz, 1 H), 4,62 (d, J= 18,7 Hz, 1 H), 4,66 - 4,75 (m, 1 H), 4,75 - 5,08 (m, 4 H), 4,81 (s, 1 H), 6,41 (d, J= 1,8 Hz, 1 H), 7,32 - 7,41 (m, 1 H), 7,42 - 7,56 (m, 3 H), 7,65 (d, J= 7,5 Hz, 1 H), 10,78-10,93 (m, 1 H).

Exemplo 264

Atividade *in vitro* de glucoquinase

Os compostos da fórmula I que incluem os compostos estabelecidos nos Exemplos ativaram a glucoquinase *in vitro* pelo procedimento deste Exemplo. Desta forma, eles aumentam o fluxo do metabolismo da glicose que provoca aumento da secreção de insulina. Portanto, os compostos da fórmula I são ativadores de glucoquinase úteis para aumentar a secreção de insulina.

Protocolo de ensaio *in vitro* da glucoquinase: a glucoquinase (GK) foi analisada pelo acoplamento da produção de glicose-6-fosfato para a produção de NADH com glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PDH, 0,75-1 kunidades/ mg; Boehringer Mannheim, Indianápolis, Indiana) de *Leuconostoc mesenteroides* como a enzima de acoplamento (Esquema 2).



ESQUEMA 2

A GK1 recombinante do fígado humano foi expressa em E. coli como uma proteína de fusão da glutationa S-transferase (GST-GK) [Liang et al, 1995] e foi purificada por cromatografia em uma coluna de afinidade de glutationa-Sepharose 4B usando o procedimento previsto pelo fabricante (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Estudos anteriores demonstraram que as propriedades enzimáticas da GK e GST-GK nativas são essencialmente idênticas (Liang et al, 1995; Neet et AL., 1990).

O ensaio foi conduzido a 30°C em uma placa para cultura de tecidos de fundo chato com 96 poços da Costar (Cambridge, MA) com um volume final de incubação de 120 µL. A

reação de incubação continha o seguinte: 25 mM de tampão Hepes (pH 7,1), 25 mM de KCl, 5 mM de D-glicose, 1mM de ATP, 1,8 mM de NAD, 2 mM de MgC12, 1 µM de sorbitol-6-fosfato, 1 mM de ditiotreitol, teste do fármaco ou 10% de dimetilsulfóxido, ~ 7 unidades/ml G6PDH, e GK (ver abaixo). Todos os reagentes orgânicos foram > 98% puro e eram da Boehringer Mannheim com o exceções de D-glicose e Hepes que eram da Sigma Chemical Co, St Louis, Missouri. Os compostos de ensaio foram dissolvidos em dimetilsulfóxido e foram adicionados à reação de incubação menos GST-GK em um volume de 12 µL para produzir uma concentração final de 10% de dimetilsulfóxido. Esta mistura foi pré-incubada em câmara com temperatura controlada de um espectrofotômetro de 250 microplacas SPECTRAmax (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) por 10 minutos para permitir o equilíbrio da temperatura e, em seguida, a reação foi iniciada pela adição de 20 µL de GST-GK.

Após a adição da enzima, o aumento da densidade óptica (OD) a 340 nm foi monitorada por espectrofotometria para determinar a taxa de variação (OD_{340} por minuto). A atividade da GK (OD_{340}/min) nos poços de controle (10% DMSO menos ativadores da GK) foi comparada com a atividade em poços contendo ativadores teste da GK, e a concentração do ativador que produziu um aumento de 50% na atividade da GK, isto é, o $SC_{1,5}$, foi calculado. A tabela abaixo apresenta a atividade *in vitro* da glucoquinase para os compostos nos Exemplos:

Exemplo	**SC1.5 (µM)**
1	3,771

2	1,672
3	>30(1,3 fold act. em 30 µM)
4	6,186
5	3,15
6	12,645
7	13,732
8	1,365
9	6,54
10	1,855
11	3,99
12	3,591
13	4,062
14	0,368
15	1,832
16	0,649
17	0,366
18	3,982
19	1,991
20	1,388
21	0,545
22	1,048
23	5,216
24	5,251
25	1,872
26	0,031
27	0,029
28	0,013
29	0,033

30	0,031
31	0,348
32	0,025
33	0,035
34	0,217
35	9,491
36	0,028
37	0,036
38	0,027
39	0,025
40	0,19
41	0,071
42	0,148
43	0,058
44	0,165
45	0,198
46	0,097
47	0,257
48	0,078
49	0,079
50	0,033
51	0,03
52	1,027
53	0,053
54	0,008
55	0,007
56	4,985
57	0,012
58	1,597

59	1,082
60	0,99
61	0,006
62	0,01
63	0,009
64	0,125
65	0,527
66	0,118
67	0,028
68	0,055
69	0,047
70	0,048
71	0,058
72	0,024
73	0,036
74	0,055
75	0,037
76	0,017
77	0,162
78	0,4
79	0,682
80	0,211
81	0,932
82	2,591
83	8,055
84	1,312
85	1,998
86	0,021
87	0,093

88	0,03
89	0,05
90	0,088
91	0,039
92	0,161
93	0,477
94	0,772
95	0,703
96	0,97
97	0,168
98	0,212
99	0,747
100	0,06
101	0,33
102	0,578
103	0,072
104	1,03
105	>30(1,4 fold act. em 30μM)
106	~30(1,5 fold act. em 30μM)
107	>30(1,4 fold act; em 30μM)
108	>30(1,4 fold act. em 30μM)
109	>30(1,3 fold act. em 30 μM)
110	3,478
111	0,694

112	2,26
113	1,737
114	0,02
115	0,027
116	0,22
117	0,034
118	0,256
119	0,072
120	0,72
121	0,746
122	0,56
123	1,294
124	0,336
125	0,252
126	0,182
127	0,414
128	0,351
129	0,163
130	0,26
131	0,117
132	0,577
133	0,249
134	0,069
135	0,066
136	2,013
137	0,26
138	3,733
139	0,796
140	0,37

141	0,516
142	0,234
143	2,089
144	0,251
145	0,134
146	0,21
147	0,105
148	0,21
149	1,196
150	0,2
151	0,063
152	0,566
153	0,207
154	0,172
155	1,717
156	0,406
157	1,849
158	15,247
159	2,867
160	0,306
161	0,042
162	0,307
163	0,239
164	0,012
165	0,243
166	0,239
167	0,206
168	0,437
169	0,086

170	3,575
171	3,485
172	0,628
173	0,519
174	0,133
175	0,138
176	0,05
177	4,725
178	2,231
179	0,295
180	6,393
181	1,064
182	0,496
183	0,325
184	0,617
185	0,371
186	1,538
187	0,771
188	1,629
189	0,894
190	0,63
191	0,009
192	0,412
193	0,307
194	0,695
195	0,681
196	0,007
197	0,892
198	0,056

199	0,07
200	0,011
201	0,013
202	0,012
203	0,253
204	0,012
205	0,021
206	0,034
207	0,018
208	0,012
209	0,076
210	0,018
211	0,055
212	0,054
213	0,028
214	0,043
215	0,014
216	2,715
217	0,137
218	4,538
219	4,287
220	1,8
221	17,303
222	15,278
223	0,303
224	>30(1,4 fold act. em 30µM)
225	>30(1,4 fold act. em 30µM)

226	0,944
227	16,668
228	0,365
229	1,109
230	6,139
231	5,931
232	12,232
233	13,348
234	4,624
235	2,061
236	0,823
237	1,969
238	1,125
239	4,391
240	2,636
241	2,458
242	3,036
243	7,56
244	0,158
245	3,668
246	1,708
247	2,59
248	0,304
249	0,125
250	6,017
251	0,056
252	0,197
253	0,113
254	16,154

255	0,048
256	0,044
257	0,006
258	4,435
259	0,984
260	0,024
261	0,073
262	0,33
263	0,09

Referências:

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M.A., Magnuson, M., e Matschinsky, F. M. Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY)- associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. (Efeitos variáveis de diabetes mellitus do tipo MODY - mutações associadas à glucoquinase nas interações do substrato e na estabilidade da enzima.) Biochem. J. 309: 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R. P., and Tippett, P. S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. (Observação de uma transição lenta quinética na glicoquinase monomérica) Biochemistry 29; 770-777, 1990.

Exemplo 265

Atividade *in vivo* da glicoquinase

Protocolo de triagem do ativador da glicoquinase *in vivo* em camundongos magros e obesos induzidos por dieta: camundongos C57BL/6J magros ou obesos induzidos por dieta (DIO) foram oralmente administrados por gavagem com ativador da glicoquinase (GK) após um período de jejum de duas horas.

As determinações da glicemia foram realizadas várias vezes (por exemplo, 0, 1, 2, 4 e 8h após a gavagem oral) durante o estudo.

Os camundongos C57Bl/6J foram obtidos no laboratório Jackson (Bar Harbor, Me) e foram mantidos em um ciclo claro-escuro com luzes acesas de 0600-1800 hr. Para os estudos em ratos magros, os ratos foram recebidos com dez semanas de vida e com acesso à vontade à dieta controle (LabDiet 5001 chow, Nutrição PMI, Brentwood, MO), e estavam, pelo menos, com 11 semanas de vida no momento do estudo. Para estudos em modelo DIO, os camundongos foram recebidos com cinco semanas de vida e com acesso à vontade à dieta com alto teor de gordura Bio-Serv F3282 (Frenchtown, NJ), e estavam, pelo menos, com 16 semanas de vida no momento do estudo. Os experimentos foram conduzidos durante a fase de luz do ciclo claro-escuro. Os camundongos (n= 6) foram pesados e ficaram de jejum por um período de duas horas antes do tratamento oral. Os ativadores da GK foram formulados em veículo Gelucire (Etanol: Gelucire44/14:PEG400q.s. 4:66:30 v/p/v. Para estudos em camundongos magros, os camundongos receberam doses orais de 5,0 µL por grama de peso corporal (ou seja, formulação de 5 ml/kg x 10,0 mg/ml para igualar a dose de 50 mg/kg). Para estudos em camundongos DIO, os camundongos receberam doses orais de 5,0 µL por grama de peso corporal (ou seja, formulação de 5,0 ml/kg x 5 mg/ml para igualar uma dose de 25 mg/kg). Imediatamente antes da administração, uma leitura de glicose no sangue pré-dosagem (tempo zero) foi realizada, retirando uma pequena parte do rabo do animal e coletando 15 µL de sangue em um tubo capilar heparinizado para análise. Após a administração do ativador da GK,

leituras adicionais de glicose no sangue foram tomadas em vários pontos do tempo após a dosagem do mesmo ferimento do rabo. Os resultados foram interpretados comparando os valores médios da glicose no sangue dos camundongos tratados com veículo com camundongos tratados com ativador da GK ao longo do período de estudo.

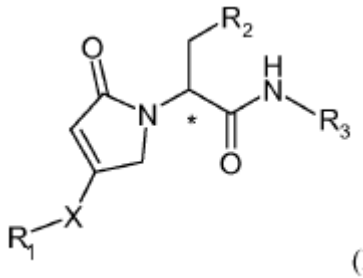
A tabela abaixo fornece dados para a % da glicose, baixando um número representativo de compostos da presente invenção vs. controle a 4 h após a dose de 25 ou 30 mg/kg em camundongos C57B6:

Exemplo	**Dose (mg/K)**	**% de glicose baixando em 4H**
16	25	-35,95
17	25	-35,8
18	25	-10
19	25	-29,5
21	25	-26,5
26	25	-36,9
27	30	-52,2
28	25	-45,4
31	25	-31,6
32	25	-37,5
43	30	-38,1
47	30	-33,2
48	30	-57,4
49	30	-38,3
51	30	-53,9
64	30	-58
66	30	-55,4

77	30	-39,2
86	30	-57,4
88	30	-49,3

REIVINDICAÇÕES

1. Composto **caracterizado** pelo fato de apresentar a fórmula (I):



(I),

em que:

X é O, NH ou N(alquila C_{1-9});

R^1 é selecionado do grupo que consiste em

- alquila C_{1-9},
- alcoxi C_{1-9}-alquila C_{1-9},
- cicloalquila,
- CH_2-cicloalquila,
- heterociclila,
- arila, não substituída ou mono, di ou trissubstituída independentemente com alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi,
- CH_2-arila,
- heteroarila não substituída ou substituída com alquila C_{1-9} ou halogênio,
- 1-metil-1H-indazol-4-ila,
- benzooxazol-4-ila,
- 2-metil-benzooxazol-4-ila,
- 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ila,

- 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetila,
- 5,6,7,8-tetraidro-naftalen-1-ila,
- naftalen-1-ila, e
- isoquinolinila;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em

- alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi,
- halogenoalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9}-alquila C_{1-9} ou alquilsulfanilaquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9},
- cicloalquila não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9},
- heterociclila,
- arila não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio, e
- heteroarila tendo pelo menos um heteroátomo no anel, sendo O ou S; e

R_3 é uma heteroarila não substituída ou substituída ligada por um átomo de carbono do anel ao grupo amina mostrado, com um heteroátomo sendo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono ligante do anel, a dita heteroarila substituída sendo substituída em uma posição diferente da adjacente ao átomo de carbono ligante independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em

alquila C_{1-9}, halogênio, alcoxicarbonila C_{1-9}, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila C_{1-9})$_2$, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silanilóxi etila,

$-CH_2$-arila não substituída, $-CH_2$-arila substituída com ciano ou alcóxi C_{1-9}, heterociclila, $-CH_2$-heterociclila, éster ter-butílico do ácido 6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila C_{1-9} mono, di ou trissubstituída independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-9}, -N(alquila $C_{1-9})_2$, $-NH_2$, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9}, alqueniloxicarbonila C_{2-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9},

e em que

"cicloalquila" significa um radical monovalente mono- ou policarbocíclico de três a dez átomos de carbono,

"heterocíclico" significa um anel mono- ou policíclico saturado, em que um, dois ou três dos átomos de carbono são substituídas por um heteroátomo como N, O ou S,

"arila" significa um radical aromático mono- ou policarbocíclico de 6 a 12 átomos de carbono tendo pelo menos um anel aromático, e

"heteroarila" significa um radical aromático mono- ou policíclico de 5 a 12 átomos tendo pelo menos um anel aromático contendo um, dois ou três heteroátomos de anel selecionados dentre N, O e S,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

2. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X é O.

3. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que X é NH ou N(alquila C_{1-9}).

4. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é fenila não substituída ou mono, di ou trissubstituída,

independentemente com alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila, ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi.

5. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizado** pelo fato de que R_1 é fenila mono, di ou trissubstituída independentemente com alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)_2$, -ciano, -O-benzila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, pirrolidinila, ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi.

6. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é selecionado do grupo que consiste em:

- alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono- ou dissubstituída com hidróxi,
- halogenoalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9}-alquila C_{1-9} ou alquilsulfanilalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9},
- cicloalquila não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9},
- heterociclila, e
- arila não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio.

7. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é selecionado de:

- alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi,
- halogenoalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9}-alquila C_{1-9} ou alquilsulfanilalquila C_{1-9},
- alcóxi C_{1-9},
- cicloalquila não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9}, e
- heterociclila.

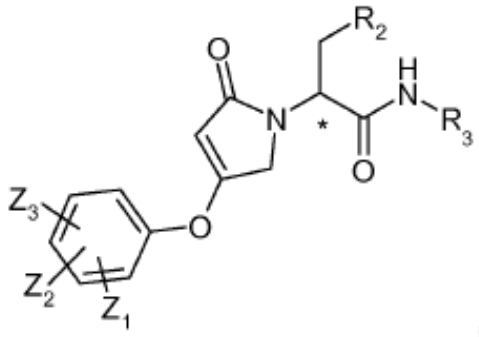
8. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizado** pelo fato de que R_3 é um grupo heteroarila selecionado do grupo que consiste em 1H-pirazol-3-ila, tiazol-2-ila, benzotiazol-2-ila, [1,2,4]tiadiazol-5-ila, [1,3,4]tiadiazol-2-ila, piridin-2-ila e pirazin-2-ila, não substituída ou substituída em uma posição diferente da adjacente aos átomos de carbono ligante independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-9}, halogênio, alcoxicarbonila C_{1-9}, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila C_{1-9})$_2$, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silanilóxi etila, -CH_2-arila não substituída, -CH_2-arila substituída com ciano ou alcóxi C_{1-9}, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster ter-butílico do ácido 6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila C_{1-9} mono, di ou trissubstituída independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila

$C_{1-9})_2$, $-NH_2$, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9}, alqueniloxicarbonila C_{2-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9}.

9. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizado** pelo fato de que a referida heteroarila em R_3 é substituída com halogênio, alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono, di ou trissubstituída independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila $C_{1-9})_2$, $-NH_2$, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9}, alqueniloxicarbonila C_{2-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9}.

10. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a referida heteroarila em R_3 é substituída com halogênio, alquila C_{1-9} ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi.

11. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que apresenta a fórmula (Ia):



(Ia),

em que:

Z_1, Z_2, Z_3, independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi C_{1-9}, $-CF_3-$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila,

-O-CH_2-arila, -$N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila, ou alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-9}, alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi, halogenoalquila C_{1-9}, alcoxi C_{1-9}-alquila C_{1-9}, alquilsulfanilalquila C_{1-9}, alcóxi C_{1-9}, cicloalquila, a referida cicloalquila sendo não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9}, heterociclila e arila, a referida arila sendo não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio; e

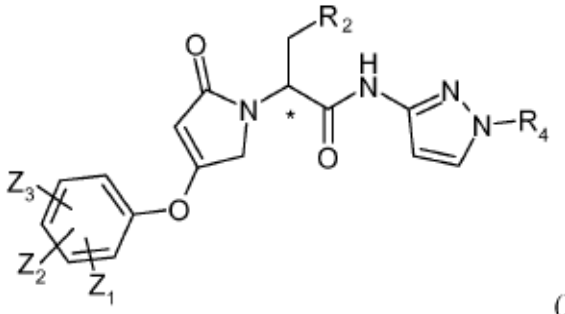
R_3 é uma heteroarila não substituída ou substituída ligada por um átomo de carbono no anel ao grupo amina mostrado, com um heteroátomo sendo nitrogênio que é adjacente ao átomo de carbono ligante do anel, a referida heteroarila substituída sendo substituída em uma posição diferente da adjacente ao referido átomo de carbono ligante independentemente com um grupo selecionado do grupo que consiste em

alquila C_{1-9}, halogênio, alcoxicarbonila C_{1-9}, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila C_{1-9})$_2$, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH_2-arila não substituída, -CH_2-arila substituída com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster ter-butílico do ácido 6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila C_{1-9} mono, di ou trissubstituída independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi, -N(alquila C_{1-9})$_2$, -NH_2, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9},

alqueniloxicarbonila C_{1-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9},

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

12. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que apresenta a fórmula (Ib):



(Ib),

em que:

Z_1, Z_2, Z_3 independentemente uns dos outros, são hidrogênio, alquila C_{1-9}, alquenila C_{2-9}, hidróxi, $-NH_2$, halogênio, alcóxi inferior, $-CF_3-$, $-OCF_3$, $-S(CH_3)$, $-S(O_2)CH_3$, $-CH_2$-arila, heteroarila, ciano, alcanoíla C_{1-9}, -O-arila, $-O-CH_2$-arila, $-N(CH_3)_2$, cicloalquila, heterociclila, -C(O)-heterociclila ou alquila inferior mono ou dissubstituída com hidróxi;

R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila C_{1-9}, alquila C_{1-9} mono ou dissubstituída com hidróxi, halogenoalquila C_{1-9}, alcoxi C_{1-9}-alquila C_{1-9}, alquilsulfanilalquila C_{1-9}, alcóxi C_{1-9}, cicloalquila, a referida cicloalquila sendo não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio ou alquila C_{1-9}, heterociclila e arila, a referida arila sendo não substituída ou mono ou dissubstituída independentemente com halogênio; e

R_4 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, alquila C_{1-9}, halogênio, alcoxicarbonila C_{1-9}, ciano, carboxila, cicloalquila, arila, 2-oxo-oxazolidin-5-ilmetila, -N(alquila C_{1-9})$_2$, 2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ila, -CH_2-dimetil-[1,3]dioxolano, t-butil-dimetil-silaniloxi etila, -CH_2-arila não substituída, -CH_2-arila substituída com ciano ou alcóxi, heterociclila, -CH_2-heterociclila, éster ter-butílico do ácido 6-(CH_2)-2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4-il-acético, e alquila C_{1-9} mono, di ou trissubstituída independentemente com hidróxi, halogênio, alcóxi C_{1-9}, -N(alquila C_{1-9})$_2$, -NH_2, alcanoíla C_{1-9}, alcoxicarbonila C_{1-9}, alqueniloxicarbonila C_{1-9}, carboxila, aminocarbonila ou alcoxicarbonilamino C_{1-9},

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

13. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que Z_1, Z_2 e Z_3 independentemente uns dos outros, são hidrogênio, trifluormetila, cloro, flúor, bromo, alcanoíla, pirrolidinila, piperidinila, morfolinila, ciclopentila, etóxi, metóxi ou metila.

14. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que R_4 é selecionado do grupo que consiste em 1-(S)-2,3-dihidróxi-propila, 1-((R)-2,3-dihidróxi-propila, 2-hidróxi-2-metil-propila, 2-hidróxi-etila e 2-metóxi-etila.

15. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizado** pelo fato de que R_2 é selecionado do grupo que consiste em alquila inferior, ciclopentila, ciclobutila, ciclohexila, tetrahidropiranila ou tetrahidrofuranila.

16. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que ser selecionado do grupo que consiste em:

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-lH-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-N-(5-cloro-tiazol-2-il)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-l-il)-propionamida,

(S)-N-benzotiazol-2-il-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

((S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

éster ter-butílico do ácido (2-{3-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-pirazol-l-il}-etil)-carbâmico,

(S)-3-ciclopentil-N-(5-flúor-tiazol-2-il)-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-N-pirazin-2-il-propionamida,

éster metílico do ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,

ácido 6-[(S)-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionilamino]-nicotínico,

(S)-N-[1-(3-ciano-benzil)-1H-pirazol-3-il]-3-ciclopentil-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-((S)-2-metóxi-1-metil-etóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-2-(4-benziloxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclohexilóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(tetrahidro-piran-4-ilóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclobutóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-isopropóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-ciclopentilóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-metóxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-(pirazin-2-il)-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-propóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-tiazol-2-il-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-trifluormetil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-l-il]-propionamida,

(S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidropiran-4-il)-propionamida,

3-ter-butóxi-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

éster metílico do ácido 6-{(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-1-propionilamino}-nicotínico,

éster metílico do ácido 6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

éster metílico do ácido (S)-6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-l-il]-4-metil-pentanoilamino}-nicotínico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(R)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclopentil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-metóxi-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[l,4] dioxin-2-ilmetóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il-propionamida,

((S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3] dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3-dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido ((S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

ácido 6-{(S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

cloridrato de (S)-2-[4-(2-cloro-6-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-pirazin-2-il-propionamida,

(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[l-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

éster metílico do ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

ácido 6-{(S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-propionilamino}-nicotínico,

cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-propionamida,

cloridrato de (S)-2-[4-(3-cloro-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

cloridrato de [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de [1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etoxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de (1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de [1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazo1-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-l-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

cloridrato de (S)-3-cicloexil-N-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-2-[2-oxo-4-(2-triflúor-metil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

cloridrato de (S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-metóxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-triflúor-metil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il-propionamida,

(S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-2-il)-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etóxi-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2,3-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-etóxi-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(3-triflúor-metil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-cloro-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[2-oxo-4-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-1-ilóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(4-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(naftalen-1-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

(S)-2-[4-(2,5-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-5-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[3-(2-metóxi-etil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(3-ciclopropil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[3-(3,3,3-triflúor-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(3-metil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(3-dimetilamino-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[3-(4-metóxi-benzil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

éster alílico do ácido (5-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoil-amino}-[1,2,4]tiadiazol-3-il)-acético,

(3-metóximetil-[1,2,4]tiadiazol-5-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[3-(2-oxo-propil)-[1,2,4]tiadiazol-5-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etoxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

{1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-etil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-(2-oxo-4-o-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-bromo-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

{1-[2-(ter-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-1H-pirazol-3-il}-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-etil)-H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-metil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-3-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciano-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

cloridrato de [1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-dimetilamino-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-pirrolidin-1-il-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(1-metil-1H-pirazol-3-il) amida do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido ((S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

éster etílico do ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético,

ácido (3-{(S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-acético,

[5-((S)-2,2-dimetil-[l,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[5-((S)-1,2-dihidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-l-il]-4-metil-pentanóico,

[5-((S)-1,2-dihidróxi-etil)-pirazin-2-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-3-vinil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(1,2-dihidróxi-etil)-2-flúor-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

(1-carbamoilmetil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(3-ciclopropil-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-butiramida,

2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(1-flúor-ciclopentil)-propionamida,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-3-etoxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[l-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metoxifenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-flúor-4-metil-pentanóico,

[1-((S)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-l-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((S)-3-dietilamino-2-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((S)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclobutil-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

éster metílico do ácido (R)-6-[2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionilamino]-nicotínico,

(S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,

(S)-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-(tetrahidro-furan-2-il)-propionamida,

[1-((R)-2-amino-3-hidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-fenil-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2,6-diflúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(4-flúor-fenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il-metil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(2-clorofenil)-propionamida,

(5-cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

(5-cloro-tiazol-2-il)-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

éster ter-butílico do ácido ([6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-[4R,6S]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-ilmetil)-2,2-dimetil-[l,3]dioxan-4-il]-acético,

éster ter-butílico do ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-dihidróxi-hexanóico,

ácido (3R,5S)-6-(3-{(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metilpentanoilamino}-pirazol-1-il)-3,5-dihidróxi-hexanóico,

(S)-3-cicloexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-isopropóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(2-metilsulfanil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-ter-butil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(2-propil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-cicloexil-2-[4-(2,3-dimetóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,5-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,4-dicloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-benziloxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(2,3-dimetil-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(3-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(3-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-diidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazoll-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(3-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(3-metóxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-trifluormetil-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-m-tolilóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[2-oxo-4-(3-triflúor-metóxi-fenóxi)-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-[4-(6-metil-piridin-3-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(2-oxo-4-fenóxi-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

(R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(trans-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(cis-3-metil-ciclobutil)-propionamida,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4,4-diflúor-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-4-triflúor-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-pentanóico,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4-diflúor-butiramida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-hidróxi-butiramida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metilsulfanil-butiramida,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4,4,4-triflúor-butiramida,

3-(2,6-dicloro-fenil)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazo1-3-il]-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5,5-triflúor-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]amida do ácido 2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-5,5-dimetil-hexanóico,

3-biciclo[2.2.1]hept-2-il-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

3-biciclo[2.2.1]hept-7-il-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-4-metóxi-butiramida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(3,4-dicloro-fenilamino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(S)-3-ciclohexil-2-[4-(etil-metil-amino)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

(S)-3-ciclopentil-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-2-(4-isopropilamino-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il)-propionamida,

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(1-metil-1H-indazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-amino-3-hidróxi-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(benzoxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-4-metil-2-[4-(2-metil-benzoxazol-4-ilóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[4-((S)-2,3-dihidróxi-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[4-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[3-(2-hidróxi-2-metil-propil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

pirazin-2-ilamida do ácido (S)-2-{4-[2-flúor-3-(1-hidróxi-1-metil-etil)-fenóxi]-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il}-4-metil-pentanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-diidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-ilmetil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2R,4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4R)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-hexanóico,

2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(R)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazo1-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (2S,4S)-4-etóxi-2-[4-(3-etóxi-2-flúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-pentanóico,

[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(3-etóxi-2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

2-[4-(2-bromo-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(tetrahidro-piran-4-il)-propionamida,

(S)-2-[4-(2,6-diflúor-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-N-[1-(2-hidróxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-il]-3-(S)-tetrahidro-piran-2-il-propionamida,

2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-3-((1R,3S,4R)-3,4-diflúor-ciclopentil)-N-[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-propionamida,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

17. Composto de fórmula I, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de ser:

[1-((R)-2,3-dihidróxi-propil)-1H-pirazol-3-il]-amida do ácido (S)-2-[4-(2-cloro-fenóxi)-2-oxo-2,5-dihidro-pirrol-1-il]-4-metil-pentanóico,

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

18. Composição farmacêutica **caracterizada** pelo fato de compreender uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um veículo farmaceuticamente aceitável.

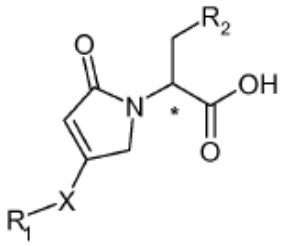
19. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de ser para uso como uma substância terapêutica ativa.

20. Composto de fórmula I, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizado** pelo fato de ser para uso no tratamento de diabetes mellitus.

21. Uso do composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17 **caracterizado** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de diabetes mellitus.

22. Processo para a preparação do composto de fórmula I conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17, o processo **caracterizado** pelo fato de compreender:

a) reagir um composto da fórmula (VIII)



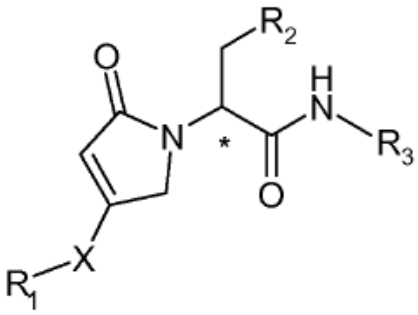
VIII

em que X, R_1 e R_2 são conforme definidos na reivindicação 1,

com um composto da fórmula (IX)

$$R_3\text{-}NH_2 \quad \text{(IX)},$$

em que R_3 é conforme definido na reivindicação 1, na presença de um reagente de ligação de amida e uma base para obter um composto da fórmula I



I

,

e, se desejado, converter o composto de fórmula I em um sal farmaceuticamente aceitável.