

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 518**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.02.2008 E 08729249 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 2117523**

54 Título: **Inhibidores de la actividad de Akt**

30 Prioridad:

07.02.2007 US 888586 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

02.10.2014

73 Titular/es:

**GLAXOSMITHKLINE LLC (100.0%)
Corporation Service Company, 2711 Centreville
Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**SEEFELD, MARK ANDREW;
ROUSE, MEAGAN B.;
HEERDING, DIRK A.;
PEACE, SIMON;
YAMASHITA, DENNIS S. y
MCNULTY, KENNETH C.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 501 518 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la actividad de Akt

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevos compuestos de carboxamida heterocíclicos y al uso de tales compuestos como inhibidores de la actividad de la proteína quinasa B (en lo sucesivo, PKB/Akt, PKB o Akt) y en el tratamiento de cáncer y artritis.

Antecedentes de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos heterocíclicos que contienen carboxamida que son inhibidores de la actividad de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt (también conocida como proteína quinasa B); adecuadamente los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de las tres isoformas de la serina/treonina quinasa, Akt. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos y a métodos de uso de los compuestos de la presente invención en el tratamiento de cáncer y artritis (Liu et al. *Current Opin. Pharmacology* 3:317-22 (2003)).

15 La apoptosis (muerte celular programada) juega papeles esenciales en el desarrollo embrionario y en la patogénesis de diversas enfermedades tales como enfermedades neuronales degenerativas, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Un trabajo reciente ha conducido a la identificación de diversos productos génicos pro- y anti-apoptóticos que están implicados en la regulación o ejecución de la muerte celular programada. La expresión de genes anti-apoptóticos, tales como Bcl2 o Bcl-xL, inhibe la muerte celular apoptótica inducida por diversos estímulos. Por otra parte, la expresión de genes pro-apoptóticos, tales como Bax o Bad, conduce a la muerte celular programada (Adams et al. *Science*, 281:1322-1326 (1998)). La ejecución de la muerte celular programada está mediada por proteinasas relacionadas con la caspasa-1, incluyendo la caspasa-3, caspasa-7, caspasa-8 y caspasa-9 etc. (Thornberry et al. *Science*, 281:1312-1316 (1998)).

20 La ruta de la fosfatidilinositol 3'-OH quinasa (PI3K)/Akt/PKB parece importante para regular la supervivencia celular/muerte celular (Kulik et al. *Mol.Cell.Biol.* 17:1595-1606 (1997); Franke et al, *Cell*, 88:435-437 (1997); Kauffmann-Zeh et al. *Nature* 385:544-548 (1997) Hemmings *Science*, 275:628-630 (1997); Dudek et al., *Science*, 275:661-665 (1997)). Ciertos factores de supervivencia, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor de crecimiento semejante a insulina-1 (IGF-I), promueven la supervivencia celular en diversas condiciones induciendo la actividad de PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). La PI3K activada conduce a la producción de fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PtdIns (3,4,5)-P3) que, a su vez, se une y promueve la activación de la serina/treonina quinasa Akt, que contiene un dominio de homología a pleckstrina (PH) (Franke et al *Cell*, 81:727-736 (1995); Hemmings *Science*, 277:534 (1997); Downward, *Curr. Opin. Cell Biol.* 10:262-267 (1998), Alessi et al., *EMBO J.* 15: 6541-6551 (1996)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes de Akt/PKB dominantes negativos anulan las actividades promotoras de la supervivencia de estos factores de crecimiento o citoquinas. Se ha descrito previamente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmanina) bloqueaban la activación de Akt/PKB por quinasa corriente arriba. Además, la introducción de mutantes de PI3K o Akt/PKB constitutivamente activos promueve la supervivencia celular en condiciones en las que las células normalmente experimentan muerte celular apoptótica (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

40 El análisis de los niveles de Akt en tumores humanos demostró que Akt2 se sobreexpresa en un número significativo de cánceres de ovario (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89:9267-9271(1992)) y páncreas (J. Q. Cheung et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93:3636-3641 (1996)). De igual forma, se descubrió que Akt3 se sobreexpresa en líneas de cáncer de mama y de próstata (Nakatani et al. *J. Biol.Chem.* 274:21528-21532 (1999)). Se demostró que Akt-2 se sobreexpresaba en 12% de los carcinomas de ovario y que la amplificación de Akt era especialmente frecuente en 50% de los tumores indiferenciados, lo cual sugería que Akt también puede estar asociada con la agresividad de los tumores (Bellacosa, et al., *Int. J. Cancer*, 64, páginas 280-285, 1995). Se ha notificado una mayor actividad quinasa Akt1 en cánceres de mama, ovario y próstata (Sun et al. *Am. J. Pathol.* 159: 431-7 (2001)).

50 El supresor tumoral PTEN, una fosfatasa de proteínas y lípidos que elimina específicamente el 3' fosfato de PtdIns(3,4,5)-P3, es un regulador negativo de la ruta PI3K/Akt (Li et al. *Science* 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. *Cell* 95:29-39 (1998), Sun et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 96:6199-6204 (1999)). Ciertas mutaciones en la línea germinal de PTEN son responsables de síndromes de cáncer humano tales como la enfermedad de Cowden (Liaw et al. *Nature Genetics* 16:64-67 (1997)). PTEN está deletado en un gran porcentaje de tumores humanos y las líneas de células tumorales sin PTEN funcional muestran niveles elevados de Akt activada (Li et al. supra, Guldberg et al. *Cancer Research* 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. *Cancer Research* 57:4736-4738 (1997)).

55 Estas observaciones demuestran que las rutas de PI3K/Akt juegan papeles importantes para regular la supervivencia celular o la apoptosis en la tumorigénesis.

Se han identificado tres miembros de la subfamilia Akt/PKB de serina/treonina proteína quinasas reguladas por segundos mensajeros y se han denominado Akt1/ PKB α , Akt₂/PKB β y Akt3/PKB γ respectivamente. Las isoformas

son homólogas, particularmente en regiones que codifican los dominios catalíticos. Las Akt/PKB se activan por sucesos de fosforilación que se producen en respuesta a la señalización de PI3K. La PI3K fosforila fosfolípidos de inositol de la membrana, generando los segundos mensajeros fosfatidil-inositol 3,4,5-trifosfato y fosfatidilinositol 3,4-bisfosfato que, como se ha demostrado, se unen al dominio PH de Akt/PKB. El modelo actual de activación de Akt/PKB propone el reclutamiento de la enzima en la membrana por fosfoinosítidos 3'-fosforilados, con lo que se produce la fosforilación de los sitios reguladores de Akt/PKB por las quinasas corriente arriba (B.A. Hemmings, *Science* 275:628-630 (1997); B.A. Hemmings, *Science* 276:534 (1997); J. Downward, *Science* 279:673-674 (1998)).

La fosforilación de Akt1/PKB α tiene lugar en dos sitios reguladores, Thr308 en el bucle de activación del dominio catalítico y en la Ser473 cerca del extremo carboxi (D. R. Alessi et al. *EMBO J.* 15:6541-6551 (1996) y R. Meier et al. *J. Biol. Chem.* 272:30491-30497 (1997)). Existen sitios de fosforilación reguladora equivalentes en Akt₂/PKB β y Akt₃/PKB γ . Se ha clonado la quinasa corriente arriba, que fosforila Akt/PKB en el sitio del bucle de activación y se ha denominado proteína quinasa 1 dependiente de 3'-fosfoinosítido (PDK1). La PDK1 no sólo fosforila Akt/PKB, sino también la quinasa S6 ribosomal p70, p90RSK, la quinasa sérica y regulada por glucocorticoides (SGK) y la proteína quinasa C. Aún no se ha identificado la quinasa corriente arriba que fosforila el sitio regulador de Akt/PKB cerca del extremo carboxi, pero ciertos informes recientes implican un papel para la quinasa asociada a integrina (ILK-1), una proteína serina/treonina quinasa, o autofosforilación.

La inhibición de la activación y la actividad de Akt puede conseguirse inhibiendo PI3K con inhibidores tales como LY294002 y wortmanina. Sin embargo, la inhibición de PI3K puede afectar indiscriminadamente no sólo a las tres isozimas Akt, sino también a otras moléculas de señalización que contienen el dominio PH que son dependientes de PtdIns(3,4,5)-P3, tales como la familia Tec de tirosina quinasas. Además, se ha descrito que Akt puede activarse por señales de crecimiento que son independientes de PI3K.

Como alternativa, la actividad Akt puede inhibirse bloqueando la actividad de la quinasa corriente arriba PDK1, El compuesto UCN-01, según se ha publicado, es un inhibidor de PDK1, *Biochem. J.* 375(2):255 (2003). De nuevo, la inhibición de PDK1 daría como resultado la inhibición de múltiples proteína quinasas cuyas actividades dependen de PDK1, tales como las isoformas atípicas de PKC, SGK, y quinasas S6 (Williams et al. *Curr. Biol.* 10:439-448 (2000)).

Los inhibidores de Akt de molécula pequeña son útiles en el tratamiento de tumores, especialmente los asociados con Akt activada (por ejemplo, tumores sin función PTEN y tumores con mutaciones ras). PTEN es un regulador negativo crítico de Akt y su función se pierde en muchos cánceres, incluyendo los carcinomas de mama y de próstata, glioblastomas, y varios síndromes asociados con cánceres incluyendo el síndrome de Bannayan-Zonana (Maehama, T. et al. *Annual Review of Biochemistry*, 70: 247 (2001)), la enfermedad de Cowden (Parsons, R.; Simpson, L. *Methods in Molecular Biology* (Totowa, NJ, United States), 222 (Tumor Suppressor Genes, Volume 1): 147 (2003)), y la enfermedad de Lhermitte-Duclos (Backman, S. et al. *Current Opinion in Neurobiology*, 12(5): 516 (2002)). Akt₃ está regulada positivamente en cánceres de mama con deficiencia en receptores de estrógenos y en líneas celulares de cánceres de próstata independientes de andrógenos y Akt₂ está sobreexpresada en carcinomas pancreáticos y de ovario. Akt₁ está amplificada en cánceres gástricos (Staal, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84: 5034-7 (1987) y está regulada positivamente en cánceres de mama (Stal et al. *Breast Cancer Res.* 5: R37-R⁴⁴ (2003)). Por lo tanto, es de esperar que un inhibidor de Akt de pequeña molécula sea útil para el tratamiento de estos tipos de cáncer así como de otros tipos de cáncer. Los inhibidores de Akt también son útiles en combinación con otros agentes quimioterapéuticos y anticancerosos adicionales.

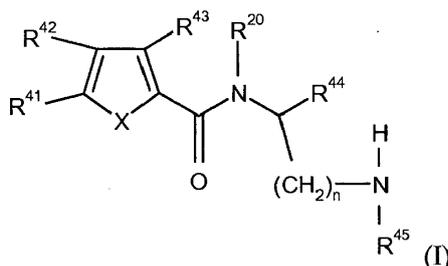
Es un objeto de la presente invención proporcionar nuevos compuestos que sean inhibidores de Akt/PKB.

También es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéutico y compuestos útiles en los métodos de la invención.

También es un objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar cáncer que comprende administrar tales inhibidores de la actividad de Akt/PKB.

También es un objeto de la presente invención proporcionar un método para tratar artritis que comprende administrar tales inhibidores de la actividad de Akt/PKB.

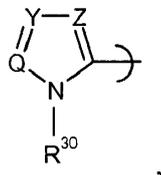
Esta invención se refiere a nuevos compuestos de Fórmula (I):



en la que:

R⁴¹ se selecciona entre: cloro, etilo, metilo y metoxi;

R⁴² es



5 donde Q es nitrógeno, Y es -CH- y Z es -C(R⁴⁸)-, y

R³⁰ se selecciona entre metilo y etilo,

donde R⁴⁸ se selecciona entre: hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

R⁴³ es hidrógeno;

10 R⁴⁴ es -CH₂-fenilo donde el grupo fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre flúor y trifluorometilo;

R⁴⁵ es hidrógeno;

R²⁰ es hidrógeno;

X se selecciona entre O y S; y

n es 1;

15 y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Entre los compuestos útiles de la presente invención se incluyen:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
- 5 N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
- 10 N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
- 15 N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- 20 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
- 25 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
- 30 N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- 35 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

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

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

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

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

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

y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos de fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la invención y se usan en los métodos de la invención.

10 Ciertos de los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden existir de otra manera en forma de dos enantiómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. Además, se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos de Fórmula (I).

15 Ciertos compuestos descritos en este documento pueden formar un solvato que se entiende que es un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Estos disolventes, para los fines de la invención, no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Más preferiblemente, el disolvente usado es agua.

25 El término "sustituido", como se usa en este documento, a menos que se defina otra cosa, se refiere a que el resto químico objeto tiene de uno a cinco sustituyentes, adecuadamente de uno a tres sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en: $-CO_2R^{20}$, alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alquiloxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , hidroxilo, nitro, tetrazol, ciano, oxo, halógeno y trifluorometilo, donde R^{20} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_1-C_4 y trifluorometilo.

Adecuadamente, el término "sustituido", como se usa en este documento, se refiere a que el resto químico objeto tiene de uno a tres sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en: alquilo C_1-C_4 , hidroxialquilo C_1-C_4 , alquiloxi C_1-C_4 , amino, alquilamino C_1-C_4 , aminoalquilo C_1-C_4 , hidroxilo, tetrazol, halógeno y trifluorometilo.

30 Adecuadamente, el término "sustituido", como se usa en este documento, se refiere a que el resto químico objeto tiene de uno a tres sustituyentes, seleccionados entre el grupo que consiste en: halógeno y trifluorometilo.

Mediante el término "heteroátomo" como se usa en este documento se pretende indicar oxígeno, nitrógeno o azufre.

Mediante el término "halógeno" como se usa en este documento se pretende indicar un sustituyente seleccionado entre bromuro, yoduro, cloruro y fluoruro.

35 Por el término "tratamiento" y derivados del mismo, como se usa en este documento, se entiende terapia profiláctica y terapéutica. La terapia profiláctica es apropiada, por ejemplo, cuando se considera que un sujeto está en alto riesgo de desarrollar cáncer, o cuando un sujeto se ha expuesto a un carcinógeno.

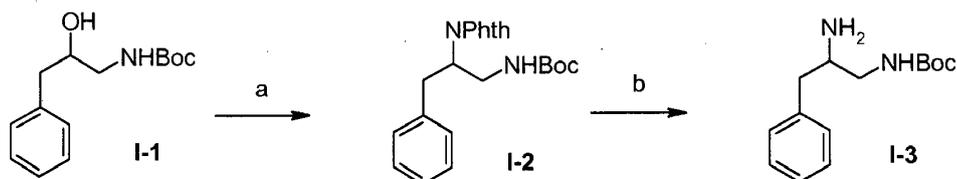
40 Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" y derivados de la misma significa aquella cantidad de un profármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se desea, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" y derivados de la misma significa cualquier cantidad que, comparada con un sujeto correspondiente que no ha recibido dicha cantidad, da como resultado un tratamiento mejorado, curación, prevención o mejoría de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución de la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye en su alcance cantidades eficaces para mejorar la función fisiológica normal.

45 Los compuestos de fórmula (I) se incluyen en las composiciones farmacéuticas de la invención y se usan en los métodos de la invención. Cuando está presente un grupo $-COOH$ o $-OH$, pueden emplearse ésteres farmacéuticamente aceptables, por ejemplo metilo, etilo, pivaloiloximetilo, y similares para $-COOH$, y acetato maleato y similares para $-OH$, y los ésteres conocidos en la técnica para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, para su uso como formulaciones de liberación sostenida o de profármacos.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se preparan fácilmente por los especialistas en la técnica.

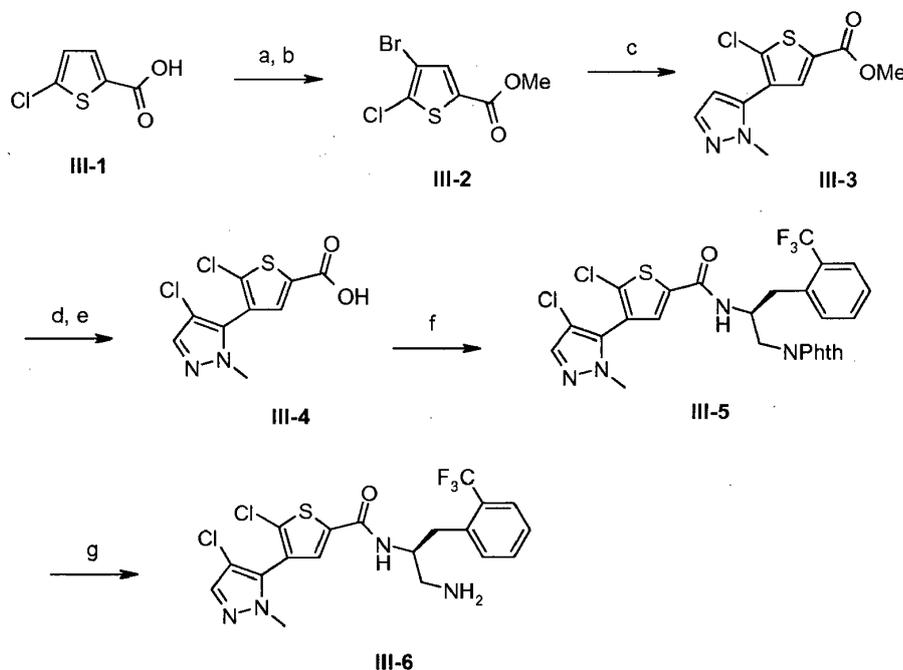
Los nuevos compuestos de Fórmula (I) se preparan en general como se muestra a continuación en los Esquemas 1 a 3, o por métodos análogos, con la condición de que los sustituyentes X y 'R' de la Fórmula (I) no incluyan ninguno de los sustituyentes que hacen inoperativos los procesos de cualquiera de los Esquemas 1 a 3. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado, o los expertos en la técnica pueden prepararlos con facilidad a partir de materiales de partida disponibles en el mercado.

Esquemas Generales

Esquema 1

Reactivos: (a) Ftalimida, PPh_3 , DEAD, THF, TA; (b) NH_2NH_2 , MeOH, 50°C .

Se hizo reaccionar el amino alcohol (I-1) en condiciones de Mitsunobu para proporcionar la diamina diferencialmente protegida (I-2). Las reacciones de Mitsunobu son bien conocidas por los especialistas en la técnica de la síntesis orgánica. Los métodos y condiciones de reacción para tales transformaciones se analizan en Synthesis 1981, 1-28. La desprotección selectiva del grupo ftalimida de (I-2) usando una amina nucleófila tal como hidrazina o metilamina en un disolvente polar tal como metanol, produjo la amina (I-3). Están disponibles muchos grupos protectores diferentes para un especialista en la técnica y pueden usarse aquí siempre que no interfieran con los procesos indicados en este documento. Se describen métodos para la protección de aminas en volúmenes de referencia convencionales, tales como Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience).

Esquema 3

Reactivos: (a) MeOH, H_2SO_4 , 60°C ; (b) AlCl_3 , Br_2 , CHCl_3 ; (c) 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol, K_2CO_3 , $\text{Pd}_2(\text{t-Bu})_3$, dioxano/ H_2O , 70°C ; (d) NCS, THF, 70°C ; (e) NaOH 6 M, THF/MeOH, 50°C ; (f) PyBrop, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona, DCM, TA; (g) NH_2NH_2 , THF/MeOH, TA.

Se esterificó el ácido carboxílico (III-1) en condiciones de esterificación de Fisher convencionales y después se halogenó selectivamente con la ayuda de un ácido de Lewis para dar (III-2). El éster dihalogenado se acopló selectivamente con 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol usando química de acoplamiento de Suzuki para dar (III-3). Los acoplamientos de tipo Suzuki se realizan típicamente usando un catalizador de paladio

(0) tal como Pd(PPh₃)₄ con una base inorgánica, por ejemplo K₂CO₃, Na₂CO₃ o K₃PO₄, en una mezcla acuosa que contiene disolventes etéreos tales como DME, dioxano o THF. Se describen métodos para los acoplamientos mediados con paladio en volúmenes de referencia convencionales, tales como Schlosser "Organometallics in Synthesis" (publicado por Wiley y Sons). El éster (III-3) se cloró usando NCS y se saponificó in situ usando NaOH acuoso. El ácido carboxílico resultante (III-4) se acopló con 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona para formar la amida (III-5). En el mercado están disponibles una diversidad de reactivos de acoplamiento de amida tales como EDC, PyBrop, etc. Las reacciones de acoplamiento de amida se realizan en general en disolventes tales como DCM o DMF, utilizando una base orgánica tal como Et₃N o (i-Pr)₂NEt. La amida (III-5) se desprotegió usando hidrazina para dar la amina (III-6). Están disponibles muchos grupos protectores diferentes para un especialista en la técnica y pueden usarse aquí siempre que no interfieran con los procesos indicados en este documento. Se describen métodos para la protección de aminas en volúmenes de referencia convencionales, tales como Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (publicado por Wiley-Interscience).

Mediante el término "co-administrar" y derivados del mismo, como se usa en este documento, se pretende indicar la administración simultánea o cualquier manera de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de AKT, como se describe en este documento, y otro u otros ingredientes activos, considerados útiles en el tratamiento de cáncer, incluyendo quimioterapia y radioterapia, o útiles en el tratamiento de artritis. La expresión otro u otros ingredientes activos, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente en necesidad de tratamiento de cáncer o artritis. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran de manera próxima en el tiempo. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por vía tópica y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, en el tratamiento de cáncer de la presente invención puede coadministrarse cualquier agente antineoplásico que tenga actividad contra un tumor susceptible que se esté tratando. Pueden encontrarse ejemplos de tales agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V.T. Devita y S. Hellman (editors), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Una persona con experiencia normal en la técnica podría determinar las combinaciones de agentes que serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y el cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes anti-microtubulares tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclina, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos anti-folato; inhibidores de topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Son ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales (agente anti-neoplásico) para uso en combinación o co-administración con los compuestos que inhiben AKT de la presente invención agentes quimioterapéuticos.

Los agentes anti-microtubulares o antimetabólicos son agentes con especificidad de fase activos contra los microtúbulos de las células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes anti-microtubulares incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes contra el cáncer con especificidad de fase que actúan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad β-tubulina de los microtúbulos, por medio de su unión a esta proteína. Entonces, parece ser que se inhibe el desensamblaje de la proteína, deteniéndose la mitosis y produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5b,20-epoxi-1,2a,4,7b,10b,13a-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoisoserina es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de terpenos que recibe el nombre de taxanos. Se aisló por primera vez en 1971 por Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325, 1971), que caracterizó su estructura por métodos químicos y de cristalografía de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a la tubulina, inhibiéndose de esta manera el crecimiento de células cancerosas. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Como revisión de la síntesis y actividad anticancerosa de algunos derivados de paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) páginas 219-235.

El paclitaxel se ha aprobado para uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario refractario en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasmas en la piel (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y

carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra potencial para el tratamiento de la enfermedad renal poliquística (Woo et. al., Nature, 368:750, 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel reprime la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) de manera relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración límite (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars en Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

El docetaxel, 13-éster de N-terc-butil éster de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina con 4-acetato 2-benzoato de 5b-20-epoxi-1,2a,4,7b,10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable denominada TAXOTERE®. El docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético de paclitaxel q.v., preparado usando un precursor natural, 10-desacetil-bacatina III, extraído a partir de las acículas del tejo europeo. La toxicidad limitante de la dosis de docetaxel es la neutropenia.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta vincapervinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular por medio de su unión específica a la tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida no puede polimerizar para formar microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase produciéndose posteriormente la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado con el nombre VELBAN®, como una solución inyectable. Aunque tiene una posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento de cáncer de testículos y diversos linfomas incluyendo la enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de la vinblastina.

La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está disponible en el mercado con el nombre ONCOVIN® como una solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado utilidad en regímenes de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. Los efectos secundarios más comunes de la vincristina son alopecia y efectos neurológicos y, en una menor medida, se producen efectos mielosupresores y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxi-butanodioato (1:2)(sal)], disponible en el mercado como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE®), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina está indicada, como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres no microcíticos de pulmón, cáncer de mama avanzado y cáncer de próstata refractario a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes contra el cáncer no específicos de fase que interactúan con el ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan hidratación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el DNA causando efectos biológicos adversos en el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado con el nombre PLATINOL® como una solución inyectable. El cisplatino está indicado principalmente en el tratamiento de cáncer metastásico testicular y de ovario y en cáncer de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de la dosis principales del cisplatino son nefrotoxicidad, que puede controlarse por hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino, está disponible en el mercado con el nombre PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está indicado principalmente en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado. La toxicidad limitante de la dosis del carboplatino es la represión de la médula ósea.

Los agentes alquilantes son agentes contra el cáncer sin especificidad de fase y son electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con el DNA a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Esta alquilación altera la función del ácido nucleico produciendo muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalan y clorambucilo; alquil sulfonatos tales como busulfan; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

La ciclofosfamida, el 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato, está disponible en el mercado como una solución inyectable o como comprimidos con el nombre CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. Los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la ciclofosfamida son alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia.

El melfalan, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como una solución inyectable o comprimidos con el nombre ALKERAN®. El melfalan está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple

y el carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalan.

5 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica, y de linfomas malignos tales como linfomas, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del clorambucilo.

El busulfan, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está disponible en el mercado como comprimidos con el nombre MYLERAN®. El busulfan está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La represión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del busulfan.

10 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado con el nombre BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un solo agente o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La mielosupresión retardada es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la carmustina.

15 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material con el nombre DTIC-Dome®. La dacarbazina está indicada para el tratamiento del melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de la enfermedad de Hodgkin. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dacarbazina.

20 Los antineoplásicos antibióticos son agentes sin especificidad de fase, que se unen o intercalan con el ADN. Típicamente, esta acción produce complejos de ADN estables o roturas de cadena, que alteran la función habitual de los ácidos nucleicos ocasionando muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas, tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas.

25 La dactinomicina, también conocida como Actinomicina D, está disponible en el mercado en una formulación inyectable con el nombre COSMEGEN®. La dactinomicina está indicada para el tratamiento n está indicada para el tratamiento del tumor de Wilm y el rhabdomyosarcoma. Las náuseas, vómitos y anorexia son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la dactinomicina.

30 La daunorubicina, hidrocloreuro de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable liposomal con el nombre DAUNOXOME o como un inyectable con el nombre CERUBIDINE®. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociado a VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la daunorubicina.

35 La doxorubicina, hidrocloreuro de (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil, 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12 naftacenediona, está disponible en el mercado como una formulación inyectable con el nombre RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorubicina está indicada principalmente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda y la leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la doxorubicina.

40 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados a partir de una cepa de Streptomyces verticillus, está disponible en el mercado como BLENOXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un solo agente o en combinación con otros agentes, del carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares. Las toxicidades pulmonar y cutánea son los efectos secundarios limitantes de la dosis más comunes de la bleomicina.

45 Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.

50 Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos con especificidad de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas típicamente afectan a las células en las fases S y G2 del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN causando roturas en las cadenas de ADN. Las roturas de las cadenas se acumulan y posteriormente se produce muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.

55 El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etilideno--D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable o cápsulas con el nombre VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de cáncer testicular y de cánceres no microcíticos de pulmón. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más severa que la trombocitopenia.

El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-tenilideno-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como una solución inyectable con el nombre VUMON® y comúnmente se conoce como VM-26. El tenipósido está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.

Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos con especificidad de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular por medio de la inhibición de la síntesis de ADN o por medio de la inhibición de la síntesis de bases de purina o pirimidina, limitando de esta manera la síntesis de ADN. Por consiguiente, no continúa la fase S y se produce la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolito incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina.

El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H) pirimidinadiona, está disponible en el mercado como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora tanto en el ARN como en el ADN. El resultado típicamente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de la dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluoro desoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado con el nombre CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.

La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La mercaptopurina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a altas dosis. Un análogo de mercaptopurina útil es azatioprina.

La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purine-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis de ADN por un mecanismo no especificado hasta ahora. La tioguanina está indicada como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, aparecen efectos secundarios gastrointestinales y pueden ser limitantes de la dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.

La gemcitabina, monohidrocloruro de 2'-desoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero β), está disponible en el mercado como GEMZAR®. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S por medio del bloqueo de la progresión de las células a lo largo del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e individualmente en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la administración de gemcitabina.

El metotrexato, ácido N-[4[[[2,4-diamino-6-pteridinil]metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico, está disponible en el mercado como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S por medio de la inhibición de la síntesis, reparación y/o replicación de ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como un solo agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en el tratamiento del coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga. La mielosupresión (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y la mucositis son efectos secundarios esperados de la administración de metotrexato.

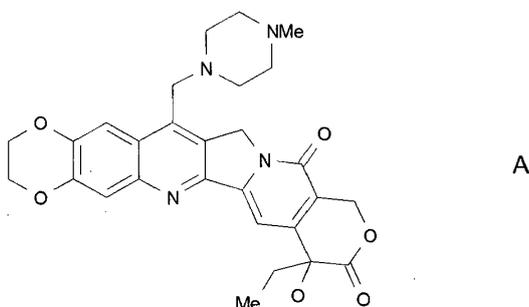
Las camptotecinas, incluyendo la camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o están en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecan, topotecan y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20-camptotecina descritas más adelante.

El irinotecan HCl, hidrocloreuro de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonilo]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

5 El irinotecan es un derivado de camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I – ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas irreparables en la doble cadena producidas por la interacción de la topoisomerasa I: ADN: irinotecan o el complejo ternario SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecan está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico de colon o recto. Los efectos secundarios limitantes de la dosis del irinotecan HCl son mielosupresión, incluyendo neutropenia, y efectos GI, incluyendo diarrea.

10 El topotecan HCl, monohidrocloreuro de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolina-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecan es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de topoisomerasa I – ADN e impide el religamiento de roturas de cadenas sencillas producidas por la Topoisomerasa I en respuesta a una tensión de torsión de la molécula de ADN. El topotecan está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico del ovario y cáncer microcítico de pulmón. El efecto secundario limitante de la dosis del topotecan HCl es mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de la fórmula A mostrada a continuación, actualmente en desarrollo, incluyendo la mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



20 conocidos por el nombre químico “7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o “7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero R) o “7-(4-metilpiperazino-metileno)-10,11-etilenodioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero S). Estos compuestos, así como los compuestos relacionados, se describen, incluyendo métodos para su fabricación, en las Patentes de Estados Unidos N° 6.063.923; 5,342,947;5,559,235; 5.491.237 y en la Solicitud de Patente de Estados Unidos N° 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

30 Ciertas hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres, en los que existe una relación entre las hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos de hormonas útiles en el tratamiento de cánceres incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento de linfomas malignos y la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y el carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormonas y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y anti-andrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasteride y dutasteride, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y la hipertrofia prostática benigna; anti-estrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, así como moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5,681,835, 5,877,219 y 6,207,716, útiles en el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona de liberación de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o de hormona estimuladora del folículo (FSH) para el tratamiento del carcinoma de próstata, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y leuprolida.

45 Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en este documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Los inhibidores de la transducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina quinasas asociadas a receptores, de tirosina quinasas no asociadas a receptores, bloqueantes del dominio SH₂/SH₃, serina/treonina quinasas, fosfatidil inositol-3 quinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias proteína tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos de tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Estas proteína tirosina quinasas pueden clasificarse en sentido amplio como quinasas asociadas a receptores y no asociadas a receptores.

5 Las tirosina quinasas asociadas a receptores son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión al ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas asociadas a receptores están implicadas en la regulación del crecimiento celular y generalmente se denominan receptores de factores de crecimiento. Se ha demostrado que una activación inapropiada o incontrolada de muchas de estas quinasas, es decir, una actividad aberrante de un receptor de factor de crecimiento quinasa, por ejemplo, por sobre-
 10 expresión o mutación, tiene como resultado un crecimiento celular incontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de estas quinasas se ha asociado con el crecimiento maligno de tejidos. Por consiguiente, los inhibidores de estas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento de cánceres. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, el receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios de tipo inmunoglobulina y dominios de homología al factor
 15 de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor de crecimiento semejante a insulina-I (IGFI), factor estimulador de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB, y TrkC), receptores de efrina (eph) y el protooncogen RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligandos, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Se describen receptores del factor de crecimiento y agentes que
 20 inhiben la función del receptor del factor de crecimiento, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 Febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, London.

25 Las tirosina quinasas que no son quinasas asociadas a receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no asociadas a receptores. Las tirosina quinasas no asociadas a receptores para uso en la presente invención, que son dianas o dianas potenciales de fármacos anticancerosos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (quinasa de adhesión focal), tirosina quinasa Brutons y Bcr-Abl. Se describen estas quinasas no asociadas a receptores y agentes que inhiben la función de tirosinas quinasas no asociadas receptores en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 – 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual
 30 review of Immunology. 15: 371-404.

Los bloqueantes del dominio SH₂/SH₃ son agentes que impiden la unión del dominio SH₂ o SH₃ en una diversidad de enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo la subunidad p85 de PI3-K, quinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nck, Grb2) y Ras-GAP. Se describen dominios SH₂/SH₃ como dianas para fármacos contra el cáncer en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

35 Inhibidores de Serina/Treonina Quinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de la quinasa MAP que incluyen bloqueantes de quinasas Raf (rafk), Quinasa Regulada por Mitógenos o por señales Extracelulares (MEK) y Quinasas Reguladas por señales Extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína quinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta). Quinasas de la familia Ikb (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la quinasa akt, y quinasas asociadas
 40 a receptores de TGF beta. Estas Serina/Treonina quinasas y sus inhibidores se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60, 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de Estados Unidos N° 6,268,391; y Martinez-lacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

También pueden ser útiles en la presente invención inhibidores de los miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3 quinasa, incluyendo los bloqueantes de la PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku. Estas quinasas se describen en Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.
 50

También son de interés en la presente invención inhibidores de la señalización de mioinositol tales como bloqueantes de la fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Estos inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, London.

55 Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son inhibidores del oncogen Ras. Estos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesil transferasa, geranil-geranil transferasa, y proteasas CAAX, así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que estos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen el mutante ras de tipo silvestre, actuando de esta manera como agentes contra la proliferación. Se describe la inhibición del oncogen Ras en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni,

S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; y *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30,

5 Como se ha mencionado anteriormente, también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales anticuerpos antagonistas de la unión de ligandos de quinasas asociadas a receptores. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados contra el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina quinasas asociadas a receptores. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); el anticuerpo Herceptin® erbB2 (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast Cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); y el anticuerpo específico 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, *Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

10 En la presente invención también pueden ser útiles inhibidores de la angiogénesis que no son quinasas asociadas a receptores. Anteriormente se han descrito los inhibidores de la angiogénesis relacionados VEGFR y TIE2 en relación con inhibidores de la transducción de señales (los dos receptores son tirosina quinasas asociadas a receptores). La angiogénesis en general está asociada con la señalización erbB2/EGFR, ya que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, pueden usarse inhibidores de tirosina quinasas no asociadas con receptores en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, también pueden resultar útiles en combinación con los compuestos descritos anticuerpos anti-VEGF que no reconocen a VEGFR (la tirosina quinasa asociada al receptor), pero se unen al ligando; inhibidores de integrina de molécula pequeña (alfa, beta₃) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angioestatina (no-RTK). (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

15 También pueden ser útiles en combinación con los compuestos de fórmula (I) agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos. Existen varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune. Estas estrategias generalmente están en el campo de las vacunaciones tumorales. La eficacia de las estrategias inmunológicas puede mejorarse en gran medida por medio de la inhibición combinada de rutas de señalización usando un inhibidor de pequeña molécula. Se encuentra una discusión del procedimiento inmunológico/vacuna tumoral contra erbB2/EGFR en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps TJ. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

20 En la combinación de la presente invención también pueden usarse agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2). Ciertos miembros de la familia de proteínas Bcl-2 bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la regulación positiva de bcl-2 se ha asociado con quimiorresistencia. Ciertos estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula a miembros anti-apoptóticos de la familia bcl-2 (es decir, mcl-1). Por lo tanto, ciertas estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado tener un efecto clínico beneficioso y ahora están en ensayos de Fase II/III, particularmente el oligonucleótido antisentido G3139 bcl-2 de Genta. Se describen estas estrategias proapoptóticas que usan la estrategia de oligonucleótidos antisentido para bcl-2 en Water JS et al. (2000), *J. Clin. Oncol.* 18: 1812-1823; y Kitada S et al. (1994), *Antisense Res. Dev.* 4: 71-79.

25 Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas implicadas en el control del ciclo celular. Una familia de proteína quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo de células eucariotas. La activación e inactivación coordinadas de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Varios inhibidores de la señalización del ciclo celular están en desarrollo. Por ejemplo, se describen ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores para los mismos, por ejemplo, en Rosania et al, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(2):215-230.

30 En una realización, el método de tratamiento de cáncer incluye la coadministración de un compuesto de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antineoplásico, tal como uno seleccionado entre el grupo consistente en agentes anti-microtúbulos, complejos de coordinación con platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de la topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de la topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de rutas de transducción de señales, inhibidores de la angiogénesis que no son tirosina quinasas asociadas a receptores, agentes inmunoterapéuticos, agentes proapoptóticos e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

35 Como los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención son activos como inhibidores de AKT, presentan utilidad terapéutica en el tratamiento de cánceres y de artritis.

40 Convenientemente, los presentes compuestos son útiles en un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, cáncer de mama inflamatorio, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, endimoma, meduloblastoma, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de

hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, tiroideo,

5 leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia de células T linfoblástica aguda, plasmacitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes, leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia,

linfoma maligno, linfoma de hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular,

10 neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de las glándulas salivales, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer oral, cáncer de la boca, GIST (tumor estromático gastrointestinal) y cáncer testicular.

15 Convenientemente, los presentes compuestos son útiles en un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma y tiroideo.

Convenientemente, los presentes compuestos son útiles en un método para tratar o reducir la gravedad de un cáncer seleccionado entre cáncer de ovarios, mama, páncreas y de próstata.

20 Aislamiento y Purificación de AKT1 con señal His (aa 136-480)

Se lisaron células de insecto que expresaban AKT1 señalizada con His (aa 136-480) en HEPES 25 mM, NaCl 100 mM, imidazol 20 mM; pH 7,5, usando un polytron (5 ml de tampón de lisis/g de células). Se retiraron los desechos celulares por centrifugación a 28.000 x g durante 30 minutos. El sobrenadante se filtró a través de un filtro de 4,5 micrómetros y después se cargó sobre una columna quelante de níquel pre-equilibrada con tampón de lisis. La columna se lavó con 5 volúmenes de columna (CV) de tampón de lisis y después con 5 CV de tampón B al 20%, siendo el tampón B HEPES 25 mM, NaCl 100 mM, imidazol 300 mM; pH 7,5. La AKT1 marcada con His (aa 136-480) se eluyó con un gradiente lineal de 20-100% de tampón B sobre 10 CV. Se reunieron las fracciones de elución de AKT1 marcada con His (136-480) y se diluyeron 3 veces con tampón C, siendo el tampón C HEPES 25 mM, pH 7,5. Después, la muestra se cromatografió sobre una columna de Q-Sepharose HP pre-equilibrada con tampón C. La columna se lavó con 5 CV de tampón C y después se eluyó por etapas con 5 CV de D al 10%, 5 CV de D al 20%, 5 CV de D al 30%, 5 CV de D al 50% y 5 CV de D al 100%; donde el tampón D es HEPES 25 mM, NaCl 1000 mM; pH 7,5. Se reunieron las fracciones que contenían AKT1 marcada con His (aa 136-480) y se concentraron en un concentrador con un límite de peso molecular de 10 kDa. La AKT1 marcada con His (aa 136-480) se cromatografió sobre una columna de exclusión molecular Superdex 75 pre-equilibrada con HEPES 25 mM, NaCl 200 mM, DTT 1 mM; pH 7,5. Las fracciones de AKT1 marcada con His (aa 136-480) se examinaron usando SDS-PAGE y espectrometría de masas. La proteína se reunió, se concentró y se congeló a -80°C.

Se aislaron AKT2 marcada con His (aa 138-481) y AKT3 marcada con His (aa 135-479) y se purificaron de una manera similar.

Ensayo Enzimático de AKT marcada con His

40 Se ensayaron compuestos de la presente invención con respecto a la actividad inhibidora de la proteína serina quinasa AKT 1, 2 y 3 en ensayos de fosforilación de sustratos. Este ensayo examina la capacidad de compuestos orgánicos de molécula pequeña para inhibir la fosforilación de serina de un sustrato peptídico. Los ensayos de fosforilación de sustrato usan los dominios catalíticos de AKT 1, 2 ó 3. AKT 1, 2 y 3 también están disponibles en el mercado en Upstate USA, Inc. El método mide la capacidad de la enzima aislada de catalizar la transferencia del gamma-fosfato desde el ATP al resto de serina de un péptido sintético biotinilado de SEC. ID NO:1 (Biotina-ahx-ARKRERAYSFGHHA-amida). La fosforilación del sustrato se detectó por el siguiente procedimiento:

Los ensayos se realizaron en placas blancas de fondo en U de 384 pocillos. Se incubó enzima AKT activada 10 nM durante 40 minutos a temperatura ambiente en un volumen de ensayo de 20 µl que contenía MOPS 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, ATP 4 µM, péptido 8 µM, 0,04 µCi [³²P] de ATP/pocillo, CHAPS 1 mM, DTT 2 mM y 1 µl de compuesto de ensayo en DMSO al 100%. La reacción se interrumpió mediante la adición de 50 µl de mezcla de perlas SPA (PBS de Dulbecco sin Mg²⁺ y Ca²⁺, Triton X-100 al 0,1%, EDTA 5 mM, ATP 50 µM, 2,5 mg/ml de perlas SPA recubiertas con estreptavidina.) La placa se selló, las perlas se dejaron sedimentar durante una noche, y después la placa se sometió a recuento en un Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

55 Los datos para las respuestas a las dosis se representaron como % de control calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (U1 - C2) / (C1 - C2)$ frente a la concentración de compuesto, donde U es el valor desconocido, C1 es el

ES 2 501 518 T3

valor medio de control obtenido para DMSO, y C2 es el valor medio de control obtenido para EDTA 0,1 M. Los datos se ajustan a la curva descrita por: $y = ((V_{max} * x)/(K + x))$ donde V_{max} es la asíntota superior y K es la CI_{50} .

Clonación de AKT1 humana de longitud completa (FL):

5 Se amplificó el gen AKT1 humano de longitud completa por PCR a partir de un plásmido que contenía AKT1-ER miristilado (donación de Robert T. Abraham, Duke University según la MTA, descrito en Klippel et al. en Molecular and Cellular Biology 1998 Volumen 18 p.5699) usando el cebador 5':

SEC.ID N°: 2, 5' TATATAGGATCCATGAGCGACGTGGC 3' y el cebador 3':

SEC.ID N°: 3, AAATTTCTCGAGTCAGGCCGTGCTGCTGG 3'.

10 El cebador 5' incluía un sitio BamHI y el cebador 3' incluía un sitio XhoI con fines de clonación. El producto PCR resultante se subclonó en pcDNA3 como un fragmento BamHI / XhoI. Una mutación en la secuencia (TGC) que codifica una Cisteína25 se convirtió en la secuencia AKT1 de tipo silvestre (CGC) que codificaba una Arginina25 por mutagénesis dirigida usando el Kit de Mutagénesis Dirigida QuikChange® (Stratagene). El cebador mutagénico AKT1: SEC.ID N°: 4, 5' ACCTGGCGGCCACGCTACTTCCTCC y el cebador de selección: SEC.ID N°: 5, 5' CTCGAGCATGCAACTAGAGGGCC (diseñados para destruir un sitio XbaI en el sitio de clonación múltiple de
15 pcDNA3) se usaron de acuerdo con las sugerencias del fabricante. Con fines de expresión/purificación, AKT1 fue aislado como un fragmento BamHI / XhoI y fue clonado en los sitios BamHI / XhoI de pFastbacHTb (Invitrogen).

Expresión de AKT1 humana FL:

20 La expresión se realizó usando el Sistema de Expresión de Baculovirus BAC-to-BAC de Invitrogen (n° de catálogo 10359-016). En resumen 1) el ADNc se transfirió desde el vector FastBac a ADN de báculo, 2) el ADN de báculo se aisló y se usó para transfectar células de insecto Sf9, 3) el virus se produjo en células Sf9, 4) se infectaron células T. ni con este virus y se enviaron para la purificación.

Purificación de AKT1 humana FL:

25 Para la purificación de AKT1 de longitud completa, se resuspendieron 130 g de células sf9 (lote n° 41646W02) en tampón de lisis (tampón A, 1 l, pH 7,5) que contenía HEPES 25 mM, NaCl 100 mM e imidazol 20 mM. La lisis celular se realizó por Avestin (2 pases a 15K-20K psi (103,39-137,86 MPa)). El desecho celular se retiró por centrifugación a 16K rpm durante 1 hora y el sobrenadante se unió por lotes a perlas de HP Nickel Sepharose de 10 ml a 4°C durante una noche. Las perlas después se transfirieron a la columna y el material unido se eluyó con tampón B (HEPES 25 mM, NaCl 100 mM e imidazol 300 mM, pH 7,5). Las fracciones de elución de AKT se reunieron y se
30 diluyeron 3 veces usando tampón C (HEPES 25 mM y DTT 5 mM; pH 7,5). La muestra se filtró y se cromatografió sobre una columna Q-HP de 10 ml pre-equilibrada con tampón C a 2 ml/min.

35 La columna Q-HP se lavó con 3 volúmenes de columna (CV) de tampón C, y en la siguiente etapa se eluyó con 5 CV de D al 10%, 5 CV de D al 20%, 5 CV de D al 30%, 5 CV de D al 50% y 5 CV de D al 100%; siendo el tampón D HEPES 25 mM, NaCl 1000 mM y DTT 5 mM; pH 7,5. Se recogieron fracciones de 5 ml. Las fracciones que contenían AKT se reunieron y se concentraron a 5 ml. La proteína después se introdujo en una columna de clasificación por tamaños Superdex 75 de 120 ml que se pre-equilibró con HEPES 25 mM, NaCl 200 mM, DTT 5 mM; pH 7,5. Se recogieron fracciones de 2,5 ml.

Se reunieron las fracciones que eluían AKT 1, se extrajeron alícuotas (1 ml) y se almacenaron a -80°C. Se usaron espectrometría de masas y SDS-PAGE para confirmar la pureza y la identidad de la AKT1 de longitud completa purificada.

40 Se clonaron la AKT2 de longitud completa y AKT3 de longitud completa, se expresaron y se purificaron de una manera similar.

Ensayo Enzimático de AKT

45 Los compuestos de la presente invención se ensayan con respecto a la actividad inhibidora de proteína serina quinasa AKT 1, 2, y 3 en ensayos de fosforilación de sustratos. Este ensayo examina la capacidad de compuestos orgánicos de molécula pequeña para inhibir la fosforilación de serina de un sustrato peptídico. Los ensayos de fosforilación de sustrato usan los dominios catalíticos de AKT 1, 2 ó 3. AKT 1, 2 y 3 también están disponibles en el mercado en Upstate USA, Inc. El método mide la capacidad de la enzima aislada de catalizar la transferencia del gamma-fosfato desde el ATP al resto de serina de un péptido sintético biotinilado de SEC. ID NO: 1 (Biotina-ahx-ARKRERAYSFGHHA-amida). La fosforilación del sustrato se detecta por el siguiente procedimiento:

50 Los ensayos se realizan en placas blancas de fondo en U de 384 pocillos. Se incubó una concentración 10 nM de enzima AKT activada durante 40 minutos a temperatura ambiente en un volumen de ensayo de 20 µl que contenía MOPS 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 20 mM, ATP 4 µM, péptido 8 µM, 0,04 µCi de [γ-³³P] ATP/pocillo, CHAPS 1 mM, DTT 2 mM y 1 µl de compuesto de ensayo en DMSO al 100%. La reacción se detiene mediante la adición de 50 µl de mezcla de perlas SPA (PBS de Dulbecco sin Mg²⁺ y Ca²⁺, Tritón X-100 al 0,1%, EDTA 5 mM, ATP 50 µM y 2,5

mg/ml de perlas SPA recubiertas con estreptavidina). La placa se cierra herméticamente, se deja que sedimenten las perlas durante una noche y después la placa se cuenta en un Contador de Centelleo Packard Topcount Microplate (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

5 Los datos para las respuestas a la dosis se representan como % de control calculado con la fórmula de reducción de datos $100 \cdot (U1 - C2) / (C1 - C2)$ frente a la concentración de compuesto, donde U es el valor desconocido, C1 es el valor de control medio obtenido para DMSO y C2 es el valor de control medio obtenido para EDTA 0,1 M. Los datos se ajustan a la curva descrita por: $y = (V_{max} \cdot x) / (K + x)$ donde V_{max} es la asíntota superior y K es la CI50.

Los compuestos de la invención se ensayan con respecto a la actividad contra AKT1, AKT2, y AKT3 en uno o más de los ensayos anteriores.

10 La mayoría de los compuestos de los Ejemplos se ensayaron, en general, de acuerdo con los ensayos de la enzima AKT anteriores y en al menos un ensayo experimental presentaron un valor de pCI50: $\geq 5,9$ contra la AKT1 de longitud completa; $\geq 5,0$ contra la AKT2 de longitud completa; y $\geq 5,0$ contra la AKT3 de longitud completa.

15 Los compuestos de los Ejemplos 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 y 259 se ensayaron, en general, de acuerdo con los ensayos de la enzima AKT anteriores y en al menos un ensayo experimental presentaron un valor de pCI50: $\geq 8,6$ contra la AKT1 de longitud completa; y $\geq 7,5$ contra la AKT2 de longitud completa. La mayoría de los compuestos de los Ejemplos 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 y 259 se ensayaron, en general, de acuerdo con los ensayos de la enzima AKT anteriores y en al menos un ensayo experimental presentaron un valor de pCI50; $\geq 7,6$ contra la AKT3 de longitud completa.

20 El compuesto del Ejemplo 96 se ensayó, en general, de acuerdo con el ensayo de la enzima AKT anterior y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de pCI50: igual a 9,0 contra la AKT1 de longitud completa; igual a 8,0 contra la AKT2 de longitud completa; e igual a 8,8 contra la AKT3 de longitud completa.

25 El compuesto del Ejemplo 137 se ensayó, en general, de acuerdo con el ensayo de la enzima AKT anterior y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de pCI50: igual a 9,0 contra la AKT1 de longitud completa; igual a 7,8 contra la AKT2 de longitud completa; e igual a 8,4 contra la AKT3 de longitud completa.

El compuesto del Ejemplo 224 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos de la enzima AKT anteriores y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de pCI50: igual a 8,7 contra la AKT1 de longitud completa; e igual a 7,8 contra la AKT2 de longitud completa.

30 El compuesto del Ejemplo 161 se ensayó, en general, de acuerdo con el ensayo de la enzima AKT anterior y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de pCI50: igual a 8,8 contra la AKT1 de longitud completa; igual a 7,5 contra la AKT2 de longitud completa; e igual a 7,6 contra la AKT3 de longitud completa.

El compuesto del Ejemplo 222 se ensayó, en general, de acuerdo con los ensayos de la enzima AKT anteriores y en al menos un ensayo experimental presentó un valor de pCI50: igual a 8,8 contra la AKT1 de longitud completa; e igual a 7,9 contra la AKT2 de longitud completa; e igual a 8,5 contra la AKT3 de longitud completa.

35 En los datos anteriores, pCI50 se define como el $-\log(CI50)$ donde el valor de CI50 se expresa en unidades molares.

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de AKT en mamíferos, particularmente seres humanos, que lo necesiten.

40 Por lo tanto, la presente invención proporciona un método para tratar cáncer, artritis y otras afecciones que requieren inhibición de la AKT, que comprende administrar un compuesto eficaz de Fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o profármaco del mismo. Los compuestos de Fórmula (I) también proporcionan un método para tratar los estados de enfermedad indicados anteriormente debido a su capacidad demostrada de actuar como inhibidores de Akt. El fármaco puede administrarse a un paciente que lo necesite por cualquier vía de administración convencional, incluyendo, pero sin limitarse a la vía intravenosa, intramuscular, oral, subcutánea, intradérmica y parenteral.

45 Los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención se incorporan en formas de dosificación convenientes tales como cápsulas, comprimidos o preparaciones inyectables. Se emplean vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato cálcico dihidratado, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Los vehículos líquidos comprenden jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, solución salina y agua. De igual forma, el excipiente o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. La cantidad de vehículo sólido varía ampliamente pero, preferiblemente, será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g por unidad de dosificación. Cuando se usa un vehículo líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión, cápsula de gelatina blanda, líquido inyectable estéril tal en forma de una ampolla, o una suspensión líquida acuosa o no acuosa.

Las preparaciones farmacéuticas se obtienen siguiendo técnicas convencionales de un químico farmacéutico que implican mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para las formas de comprimidos, o mezcla, relleno y disolución de los ingredientes, cuando sea apropiado, para dar los productos orales o parenterales deseados.

5 La dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente será una cantidad eficaz no tóxica, preferiblemente seleccionada entre el intervalo de 0,001 a 100 mg/kg de compuesto activo, preferiblemente de 0,001 a 50 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita un inhibidor de Akt, la dosis seleccionada se administra preferiblemente de 1 a 6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen la vía tópica, 10 rectal, transdérmica, por inyección y continuamente por infusión. Las unidades de dosificación oral para la administración humana preferiblemente contienen de 0,05 a 3500 mg de compuesto activo. Se prefiere la administración oral, que usa dosificaciones inferiores. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral, a dosis superiores, cuando sea seguro y conveniente para el paciente.

15 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los especialistas en la técnica, y variarán con el inhibidor de Akt particular que se esté usando, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance del estado de enfermedad. Otros factores que dependen del paciente particular que se está tratando requerirán ajustar las dosificaciones, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el momento de la administración.

20 El método para inducir actividad inhibidora de Akt en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad una cantidad inhibidora de Akt eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso como un inhibidor de Akt.

25 La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de la artritis.

30 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso como un inhibidor de Akt que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la artritis que comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la invención se administran de acuerdo con la presente invención.

40 Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden co-administrarse con otros ingredientes activos, tales como otros compuestos conocidos para tratar el cáncer o la artritis, o compuestos conocidos por tener utilidad cuando se usan junto con un inhibidor de Akt.

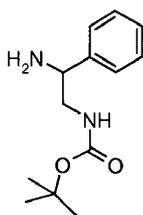
Sin mayor elaboración, se cree que un especialista en la técnica, utilizando la anterior descripción, puede utilizar la presente invención en su grado más completo. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos y de ninguna manera limitantes del alcance de la presente invención.

Detalles Experimentales

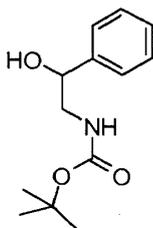
45 Los compuestos de los ejemplos siguientes en esta sección de Detalles experimentales se preparan fácilmente de acuerdo con los esquemas descritos previamente o por métodos análogos.

Preparación de referencia 1

Preparación de (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

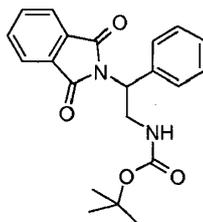


a) (2-hidroxi-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



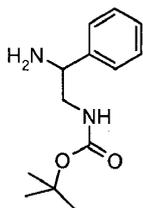
5 A una solución de 2-amino-1-feniletanol (5 g, 36,4 mmol) en THF (182 ml) a 25°C se le añadió en una porción Boc2O (8,7 g, 40,1 mmol). Después de 0,5 h, la solución se concentró y el residuo se usó directamente sin purificación adicional: LC-MS (ES) $m/z = 238 (M+H)^+$.

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



10 A una solución de (2-hidroxi-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 g, 8,44 mmol), ftalimida (1 g, 7,03 mmol) y trifetilfosfina (2,76 g, 10,5 mmol) en THF (35 ml) a 25°C se le añadió gota a gota DEAD (1,7 ml, 10,5 mmol). Después de 0,5 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 15% en hexanos), produciendo el compuesto del título (2 g, 80%) en forma de una espuma de color blanco: LC-MS (ES) $m/z = 367 (M+H)^+$.

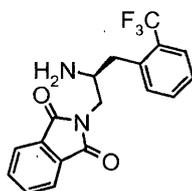
c) (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



15 Una solución de [2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2 g, 5,46 mmol) y MeNH₂ (al 40% en peso en H₂O, 10 equiv.) o NH₂NH₂ (10 equiv.) en MeOH (0,5M, 10 ml) se calentó a 60°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 12 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (carga seca de sílice, MeOH al 2% en DCM (NH₄OH al 1%)), produciendo el compuesto del título (1,1 g, 85%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) $m/z = 237 (M+H)^+$.

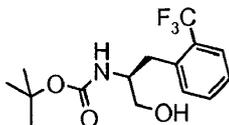
20

Preparación 6



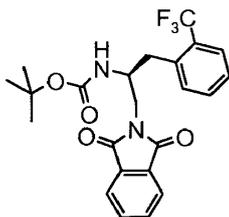
Preparación de 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

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



5 A una solución de N-[[[(1,1-dimetiletilo)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina (5 g, 15 mmol) en THF (75 ml) agitada a 0°C se le añadió BH₃-THF (45 ml, 45 mmol-1 M en THF). Después de 12 h, la reacción se interrumpió con AcOH:MeOH (1:5, 24 ml) y se repartió entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Después, la fase acuosa se extrajo varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se usaron directamente (4,2 g, 88%): LCMS (ES) m/e 320 (M+H)⁺.

b) ((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo

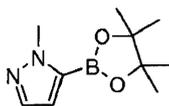


10 A una solución de ((1S)-2-hidroxi-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (4,2 g, 13,2 mmol), trifetilfosfina (4,5 g, 17,1 mmol) y ftalimida (1,9 g, 13,2 mmol) en THF (66 ml) a 25°C se le añadió azodicarboxilato de dietilo (2,7 ml, 17,1 mmol). Después de agitar a TA durante 1 h, la solución de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH al 1% en DCM), produciendo el compuesto del título (3,2 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z 449 (M+H)⁺.

15 c) 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

A una solución de ((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,2 g, 7,1 mmol) en MeOH (35 ml) a TA se le añadió HCl 4 M en dioxano (18 ml). Después de 12 h, la solución se concentró, produciendo el compuesto del título (2,7 g, cuant.) en forma de la sal HCl: LCMS (ES) m/z 349 (M+H)⁺.

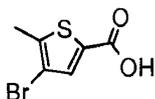
20 Preparación 7



Preparación de 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol

25 A una solución de 1-metilpirazol (4,1 g, 50 mmol) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió n-BuLi (2,2 M en THF, 55 mmol). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a TA y después se enfrió a -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. A la solución de reacción se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12,3 ml, 60 mmol). Después de 15 min a -78°C, la reacción se dejó calentar a 0°C durante 1 hora. La reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir un sólido de color castaño (8,0 g, 77%) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ES) m/z 127 (M+H)⁺ para [RB(OH)₂]; ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7,57 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,16 (s, 3H) y 1,41 (s, 12H).

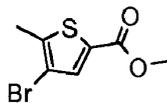
30 Preparación 9



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

35 Una solución de bromo (725 µl, 14,1 mmol) en AcOH (2,8 ml) se añadió gota a gota a ácido 5-metil-2-tiofenocarboxílico (2 g, 14,1 mmol) y FeCl₃ (456 mg, 2,81 mmol) en AcOH (28 ml) a 25°C. Después de 5 h, la solución se vertió en hielo y el precipitado se filtró y se lavó con agua, produciendo el compuesto del título (3 g, cuant.) en forma de un polvo de color amarillo: LCMS (ES) m/z 222 (M+H)⁺.

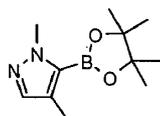
Preparación 10



Preparación de 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo

- 5 Una solución de ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico (3 g, 13,6 mmol) en MeOH (67 ml) y H₂SO₄ (3 ml) se agitó a 50°C. Después de 12 h, a la solución se le añadió hielo-H₂O y el valor del pH se ajustó a ~11. La fase acuosa se extrajo varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente, produciendo el compuesto del título (3 g, 94%) en forma de un sólido de color naranja: LCMS (ES) m/z 236 (M+H)⁺.

Preparación 17



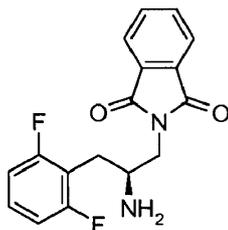
10

Preparación de 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol

- 15 A una suspensión de NaH (al 60% en aceite mineral, 3,5 g, 146 mmol, lavada con 200 ml de hexano) en THF (200 ml) se le añadió gota a gota 4-metil-1H-pirazol (10 g, 122 mmol) a 0°C. Después de agitar a TA durante 1 h, a la suspensión anterior se le añadió gota a gota MeI (7,3 ml, 117 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. El subproducto de NaI se retiró por filtración y la solución del filtrado se usó directamente en la siguiente etapa.

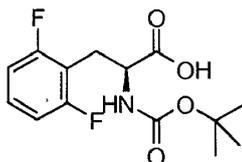
- 20 A 0°C, a la solución en THF anterior de 1,4-dimetil pirazol se le añadió n-BuLi (2,5M en hexano, 58,5 ml, 146 mmol). La solución de reacción se agitó durante 2 horas a TA y después se enfrió a -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. A la solución de reacción se le añadió 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (27,2 g, 146 mmol). Después de 15 min a -78°C, la reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 3 h. La reacción se diluyó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido pardo (21 g, 78%) que se usó directamente sin purificación adicional: LC-MS: 141 (M-C₆H₁₂)⁺, 223 (M+H)⁺. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,28 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) y 1,32 (s, 12H).

25 Preparación 18



Preparación de 2-[(2S)-2-amino-3-(2,6-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona

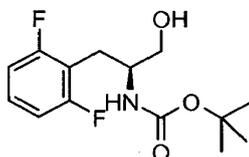
a) N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,6-difluoro-L-fenilalanina



- 30 Se añadieron 1,4-dioxano (55 ml) y agua (12 ml) a 2,6-difluoro-L-fenilalanina (3,00 g, 12,62 mmol) en un matraz de fondo redondo de 200 ml. La mezcla se enfrió a 0°C seguido de la adición lenta de NaOH (12,62 ml, 31,6 mmol) y después Boc₂O (3,42 g, 15,20 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se controló para comprobar que se había completado mediante análisis por LC-MS. Después de que se completara, la mezcla se enfrió a 0°C y se hizo neutra mediante la adición lenta de HCl 2,5 M (12 ml). Los disolventes se retiraron a presión reducida. El sólido resultante se sonicó con MeOH al 20%/CHCl₃ (150 ml), se filtró y el disolvente orgánico se retiró
- 35

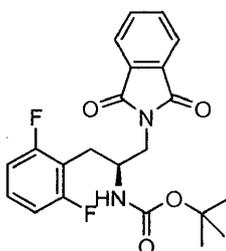
para dar el producto (4,3 g, 14,4 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS (ES) $m/z = 302$ (M+H)⁺.

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



- 5 Se añadió lentamente $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (64,7 ml, 64,7 mmol) a una solución en tetrahidrofurano (THF) (60 ml) de N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2,6-difluoro-L-fenilalanina (4,33 g, 14,37 mmol) a 0°C en un matraz de fondo redondo de 200 ml. La mezcla se agitó durante 2 horas y después se puso en el congelador durante una noche. El exceso de reactivo se inactivó mediante la adición lenta de AcOH en MeOH a 0°C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. El volumen de THF se redujo en 1/2 y el producto se repartió entre CHCl_3 y NaHCO_3 acuoso (sat.). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se usaron directamente sin purificación adicional (3,4 g, 78%): LC-MS (ES) $m/z = 288$ (M+H)⁺.

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

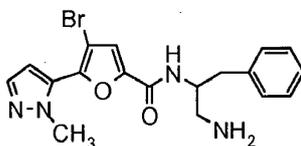


- 15 A un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadieron [(1S)-2-(2,6-difluorofenil)-1-(hidroximetil)etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,38 g, 11,76 mmol), ftalimida (2,02 g, 13,73 mmol) y PS – TPP (TrifenilFosfina unida a Polímero (2,15 mmol/g, 4,92 g, 14,76 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (58,8 ml). Se añadió DEAD (2,23 ml, 14,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos, momento en el que se añadió MeOH. La mezcla se filtró a través de Celite, se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna, produciendo el compuesto del título (2,7 g, 55%): LC-MS (ES) $m/z = 317$ (M+H)⁺.

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

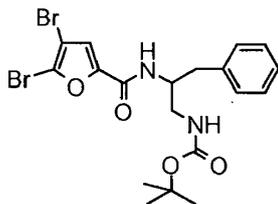
En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadió [(1S)-2-(2,6-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,72 g, 6,40 mmol) en cloroformo (75 ml) y metanol (10 ml). Se añadió HCl/1,4-dioxano (40,0 ml, 160 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. Los disolventes se retiraron, produciendo el compuesto del título (2,4 g, cuant.) en forma de la sal HCl: LC-MS (ES) $m/z = 317$ (M+H)⁺.

25 Ejemplo de referencia 1



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

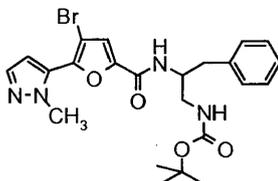
a) (2-[[4,5-dibromo-2-furanil]carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 30 A una solución de ácido 4,5-dibromo-2-furanocarboxílico (2,81 g, 10,4 mmol), PyBrOP (5,6 g, 12,0 mmol) y diisopropil etil amina (4,2 ml, 24,0 mmol) en DCM (70 ml) a 25°C se le añadió (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de

1,1-dimetiletilo (2,0 g, 8,0 mmol). Después de 16 h, la solución se repartió entre H₂O y se lavó con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, hexanos/EtOAc, 2:1), produciendo el compuesto del título (4,3 g, 82%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

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

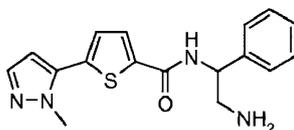


10 A una solución de (2-((4,5-dibromo-2-furanil)carbonil)amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g, 0,60 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 8,6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (0,25 g, 1,8 mmol), tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (70 mg, 0,06 mmol) y 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (0,12 g, 0,60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 88°C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La solución de reacción se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (0,20 g, 66%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 504.

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

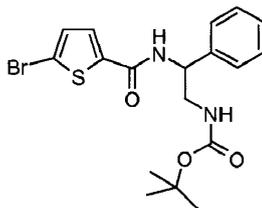
15 Se disolvió [2-((4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanil)carbonil)amino]-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,20 g, 0,40 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla se trató con TFA (5 ml). Después de 2 h, la solución se concentró y se purificó sobre HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%), produciendo la sal TFA del compuesto del título (0,16 g, 91%) en forma de un polvo de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺, ¹H RMN (d₄-MeOH, 400 MHz) δ 7,59 (s, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,57 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,14 (m, 1H) y 2,98 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 2



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

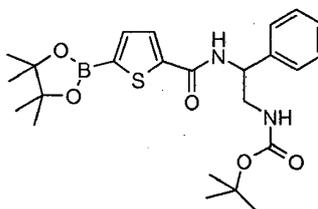
- a) (2-((5-bromo-2-tienil)carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



25 A una solución de ácido 5-bromo-2-tiofenocarboxílico (3,2 g, 15,2 mmol), PyBrOP (8,5 g, 18,2 mmol) y diisopropiletil amina (10,6 ml, 60,9 mmol) en DCM (76 ml) a 25°C se le añadió (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,6 g, 3,14 mmol) [preparado en la Preparación 1]. Después de 16 h, la solución se repartió entre H₂O y se lavó con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 1% en DCM), produciendo el compuesto del título (4 g, 62%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 426 (M+H)⁺.

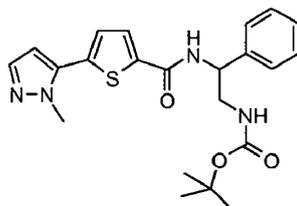
30

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



5 A una solución de (2-([5-bromo-2-tienil]carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 2,35 mmol) en DMF (9 ml) se le añadieron KOAc (693 mg, 7,05 mmol), bis(pinocolato)diboro (1,2 g, 4,71 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (169 mg, 0,212 mmol). Los contenidos de la reacción se calentaron a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas y después se repartieron entre NaOH 6 N y DCM. El valor del pH de la fracción acuosa se ajustó a ~3 con HCl 3 M y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron al vacío para dar un sólido y se usaron directamente en la siguiente reacción: LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺ éster borónico, 391 (M+H)⁺ ácido borónico.

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



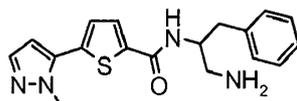
10 A una solución de [2-fenil-2-([5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]carbonil)amino]etil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (200 mg, 0,42 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 8,6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (234 mg, 1,69 mmol), tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (24 mg, 0,02 mmol) y 5-yodo-1-metil-1H-pirazol (97 mg, 0,47 mmol) [preparada de acuerdo con Effenberger, F.; et al J. Org. Chem. 1984, 49, 24, 4687]. La mezcla de reacción se calentó a 88°C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La solución de reacción se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM.

15 Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar el compuesto del título (56 mg, 31%) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS (ES) m/z = 427.

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

20 Se disolvió [2-([5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil)amino)-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (56 mg, 0,131 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se trató con un exceso de HCl 4 M en dioxano (656 µL, 2,62 mmol). Después de 4 h, la solución se concentró, produciendo el compuesto del título (46 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS (ES) m/z 327 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 9,46 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 8,27 (bs, 1 H), 8,20 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,48-7,75 (m, 3H), 7,37-7,40 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 1 H), 6,58 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 5,21-5,30 (m, 1 H), 3,97 (s, 3H), 3,36-3,41 (m, 1 H), 3,19-3,25 (m, 1H).

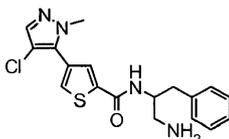
25 Ejemplo de referencia 3



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

30 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color castaño de acuerdo con el Ejemplo 2, con la excepción de que se sustituyó (2-amino-2-feniletil)carbamato de 1,1-dimetiletilo por (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,65 g, 7,97 mmol) [preparado en la Preparación 2]: LC-MS (ES) m/z 341 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 8,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 8,05 (bs, 1 H), 7,89 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,26-7,29 (m, 3H), 7,20-7,22 (m, 1 H), 6,56 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 4,31-4,42 (m, 1 H), 2,98-3,01 (m, 2H), 2,91-2,93 (m, 2H).

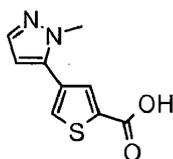
Ejemplo de referencia 24



35

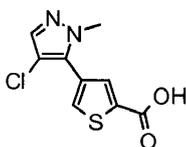
Preparación de N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

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



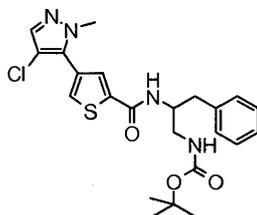
5 A una solución de ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,83 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 16 ml) se le añadieron K₂CO₃ (2,7 g, 19 mmol), tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (279 mg, 0,241 mmol) y 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (1,2 g, 6,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 88°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h y se añadieron más cantidad de tetraquitrifenilfosfina Pd(0) (279 mg, 0,241 mmol) y 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (1,2 g, 6,27 mmol). Después de 12 h, la reacción se repartió entre NaOH 6 N y DCM. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~3 con HCl 3 M y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se usaron directamente sin purificación adicional (~1 g, cuant.): LCMS (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

10 b) ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



15 Una solución de ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (600 mg, 2,88 mmol) y N-clorosuccinimida (384 mg, 2,88 mmol) en THF (14 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C. Después de 1 h, la solución se repartió entre H₂O y DCM, la fase acuosa se ajustó a pH 3 y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se usaron directamente sin purificación adicional (698 mg, cuant.): LCMS (ES) m/z = 243 (M+H)⁺.

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



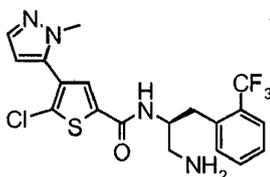
20 A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (350 mg, 1,45 mmol), (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (362 mg, 1,45 mmol) [de la Preparación 2] y diisopropiletil amina (1.3 ml, 7,23 mmol) en DCM (7 ml) se le añadió en una porción PyBrop (809 mg, 1,74 mmol). Después de 1 h, los contenidos de la reacción se repartieron entre H₂O/DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente: LCMS (ES) m/z = 476 (M+H)⁺.

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

Una solución de [2-([4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil)amino]-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (en bruto, de la parte c) en TFA-DCM (3 ml, 1:2) se agitó a 25°C. Después de 30 min, la solución se concentró y el residuo se neutralizó a través de un lecho de sílice (MeOH al 4% en DCM (NH₄OH al 1%)), produciendo la base libre del compuesto del título.

30 Después, la base libre, en forma de una solución en MeOH, se trató con un exceso de HCl 4 M en dioxano, produciendo el compuesto del título (90 mg, 17%-2 etapas) en forma de la sal HCl: LCMS (ES) m/z 476 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=1,52 Hz, 2 H) 8,08 (s, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,26 - 7,32 (m, 4 H) 7,22 (dd, J=6,06, 2,53 Hz, 1 H) 4,39 (s ancho, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 2,91 (d, J=7,33 Hz, 4 H).

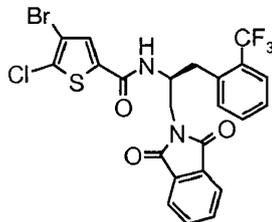
Ejemplo 25



35

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

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

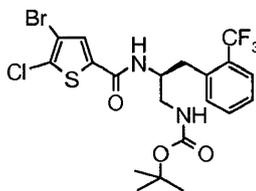


5

A una solución de ácido 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (1,3 g, 5,42 mmol), PyBrOP (3 g, 6,5 mmol) y diisopropiletil amina (4,7 ml, 27,1 mmol) en DCM (54 ml) a 25°C se le añadió 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (2,0 g, 5,42 mmol) [preparado en la Preparación 6]. Después de 1 h, la solución se repartió entre H₂O y se lavó con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron y se usaron directamente: LCMS (ES) m/z = 572 (M+H)⁺.

10

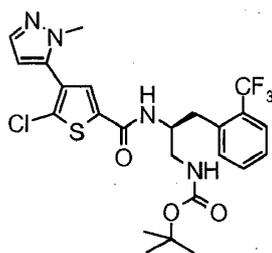
b) ((2S)-2-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil]amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 4-bromo-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (en bruto, de la parte a) en THF-MeOH (1:1, 20 ml) se le añadió hidrazina (1,59 ml, 54,2 mmol). Después de 12 h, la solución se filtró y el filtrado se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM (NH₄OH al 1%)), produciendo la base libre que se disolvió en THF (25 ml) y se trató con Boc₂O (1,2 g, 5,31 mmol). Después de 30 min la solución se concentró, produciendo un polvo de color blanco del compuesto del título (800 mg, 27%-3 etapas): LCMS (ES) m/z = 542 (M+H)⁺.

15

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



A una solución de ((2S)-2-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil]amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (750 mg, 1,38 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 6 ml) se le añadieron K₂CO₃ (762 mg, 5,52 mmol), tetraquistrifenilfosfina Pd(0) (80 mg, 69 μmol), y 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (373 mg, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 88°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h, momento en el que se añadieron más cantidad de tetraquistrifenilfosfina Pd(0) (80 mg, 69 μmol) y 5-(5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinan-2-il)-1-metil-1H-pirazol (373 mg, 1,8 mmol). Después de 12 h, la solución se vertió en H₂O (100 ml) y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se purificaron sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 1:1) para dar el compuesto del título (194 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 544.

25

30

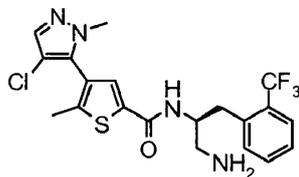
c) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

Se disolvió ((2S)-2-[[5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil]amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (194 mg, 0,357 mmol) en TFA-DCM (3 ml, 1:2) y la mezcla se agitó a 25°C. Después de 30 min, la solución se concentró con un azeótropo de tolueno y el residuo se neutralizó a

35

ancho, 3 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 4,48 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 3 H) 3,01 - 3,08 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H).

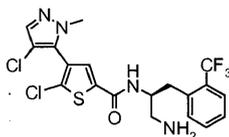
Ejemplo 29



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

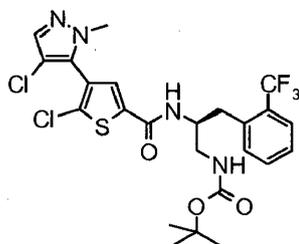
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 26, con la excepción de que se sustituyó ácido 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico por ácido 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,52 mmol) [de la Preparación 9]: LCMS (ES) m/z 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (s ancho, 1 H) 8,03 (s ancho, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,70 (s, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 4,46 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 3,03 - 3,10 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H).

Ejemplo 31:



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

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



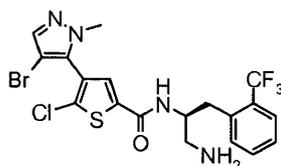
20 Una solución de {(2S)-2-([[5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil]amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (110 mg, 0,202 mmol) [preparado en el Ejemplo 25] y N-clorosuccinimida (35 mg, 0,263 mmol) en THF (2 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C. Después de 1 h, la solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se usaron directamente sin purificación adicional: LCMS (ES) m/z = 578 (M+H)⁺.

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

Se disolvió {(2S)-2-([[5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil]amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (en bruto, de la parte a) en TFA-DCM (3 ml, 1:2) y la mezcla se agitó a 25°C. Después de 30 min, la solución se concentró y el residuo se neutralizó a través de un lecho de sílice (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)), produciendo la base libre del compuesto del título.

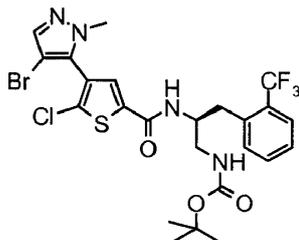
30 Después, la base libre, en forma de una solución en MeOH, se trató con un exceso de HCl 4 M en dioxano, produciendo el compuesto del título (43 mg, 44%-2 etapas) en forma de la sal HCl: LCMS (ES) m/z 478 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,10 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,06 (s, 4 H) 7,75 (s, 1 H) 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,43 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 4,47 (t, J=8,84 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,98 - 3,12 (m, 4 H).

Ejemplo 32



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

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



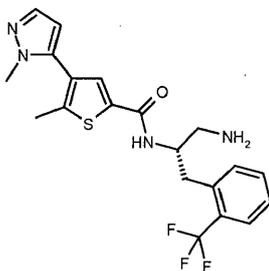
- 10 Una solución de (2S)-2-([5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil)amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,22 mmol) [preparado en el Ejemplo 25] y N-bromosuccinimida (52 mg, 0,290 mmol) en THF (2 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C. Después de 1 h, la solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se concentraron al vacío y se usaron directamente sin purificación adicional: LCMS (ES) m/z = 622 (M+H)⁺.

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

- 15 Se disolvió (2S)-2-([4-(4-bromo-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tienil]carbonil)amino)-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (en bruto, de la parte a) en TFA-DCM (3 ml, 1:2) y la mezcla se agitó a 25°C. Después de 30 min, la solución se concentró y el residuo se neutralizó a través de un lecho de sílice (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)), produciendo la base libre del compuesto del título.

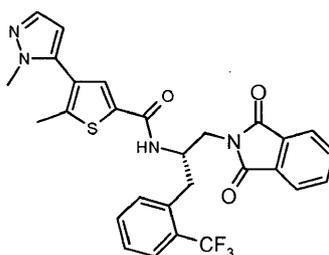
- 20 Después, la base libre, en forma de una solución en MeOH, se trató con un exceso de HCl 4 M en dioxano, produciendo el compuesto del título (42 mg, 44%-2 etapas) en forma de la sal HCl: LCMS (ES) m/z 522 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,13 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,17 (s ancho, 1 H) 8,05 (s, 3 H) 7,75 (s, 1 H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,43 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 4,46 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 2,99 - 3,13 (m, 4 H).

Ejemplo 56



- 25 Preparación de N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-([2-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

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



5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (206 mg, 0,93 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 9], 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (209 mg, 0,60 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y PyBrop (340 mg, 0,73 mmol) en cloroformo (15 ml). Se añadió DIEA (0,81 ml, 4,65 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara, la mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 75%/Hex), produciendo el compuesto del título (112 mg, 0,203 mmol, 22%): LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺

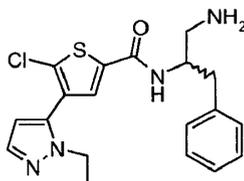
b) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (112 mg, 0,203 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (40 µl, 1,3 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de que se completara, la mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

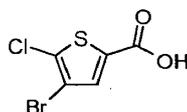
15 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (43 mg, 0,102 mmol, rendimiento de 50%): LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,01 (m, 1 H) 3,08 (d, J=6,57 Hz, 3 H) 3,76 - 3,83 (m, 3 H) 4,47 (m, 1 H) 6,37 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,41 (t, J=7,58 Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,57 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,15 (s, 3 H) 8,96 (s, 1 H).

20 Ejemplo de referencia 89

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

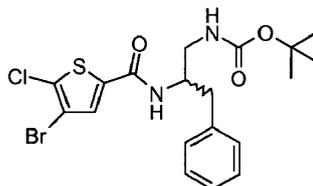


a) ácido 5-cloro-4-metil-2-tiofenocarboxílico



25 A una solución de ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (2,07 g, 10 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió en una porción NCS (2,7 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 10 h y después se enfrió a temperatura ambiente. El producto deseado precipitó después de que se añadiera agua (5 ml). El sólido blanco se filtró y se secó a alto vacío para dar 1,9 g (79%). LC-MS (ES) m/z = 242 (M+H)⁺.

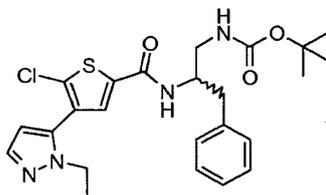
b) (2-[[4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil]amino)-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo



30 A una solución de ácido 5-cloro-4-metil-2-tiofenocarboxílico (242 mg, 1,0 mmol) y diisopropil etil amina (2,5 ml, 14,60 mmol) en DCM (50 ml) a 25°C se le añadió en una porción PyBrop (2,5 g, 5,30 mmol). Después de 30 min, se añadió en una porción (2-amino-3-fenilpropil)carbamato de 1,1-dimetiletilo (250 mg, 1,0 mmol). Después de 2 h, la

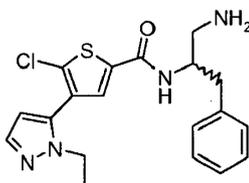
solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10-40% en hexano), produciendo el compuesto del título (460 mg, 97%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) $m/z = 474 (M+H)^+$.

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



5 A una solución de (2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil)amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron Na_2CO_3 (2 N, 0,3 ml, 0,6 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 mg, 24 μmol) y 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (92 mg, 0,42 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N_2 . Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice (hex/EtOAc, 20-50%) para producir el compuesto del título (74 mg, 72%) en forma de un sólido de color amarillo claro: LC-MS (ES) m/z 489 ($M+H$)⁺.

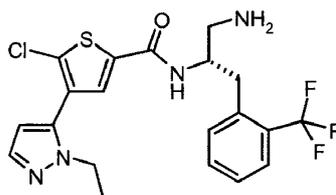
d) N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



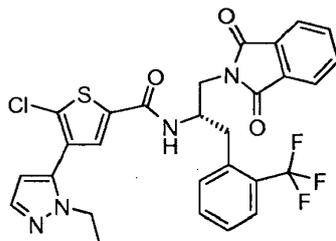
15 Se disolvió [2-([5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tienil]carbonil)amino]-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (61 mg, 0,12 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla se trató con TFA (1 ml). Después de 0,5 h, la solución se concentró y se neutralizó a través de sílice usando MeOH al 4% en DCM (NH_4OH al 1%). El compuesto del título se purificó adicionalmente usando HPLC de fase inversa (columna C18: $\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$, 40-10%), produciendo la sal bis-TFA del compuesto del título (41 mg, 53%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 389 (M+H)^+$. ¹H NMR (d_4 -MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,61 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,33-7,21 (m, 5H), 6,41 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1 H), 4,52 (m, 1H), 4,10 (q, $J = 7,1\text{ Hz}$, 2H), 3,22 (dd, $J = 12,9, 3,5\text{ Hz}$, 1 H), 3,12 (dd, $J = 12,6, 10,1\text{ Hz}$, 1 H), 2,98 (m, 2H), y 1,35 (t, $J = 7,1\text{Hz}$, 3H).

Ejemplo 90

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

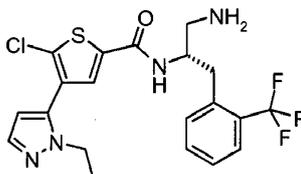


25 a) 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



30 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 89(c), con la excepción de que se sustituyó (2-([4-bromo-5-cloro-2-tienil]carbonil)amino)-3-fenilpropil]carbamato de 1,1-dimetiletilo por 4-bromo-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (150 mg, 0,26 mmol): LC-MS (ES) m/z 587 ($M+H$)⁺.

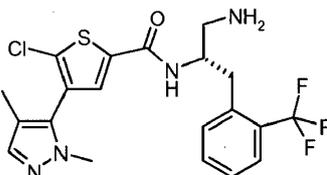
b) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



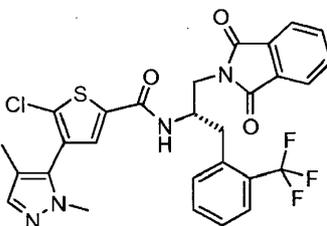
5 A una solución de 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (110 mg, 0,19 mmol) en MeOH/THF (5 ml/0,5 ml) se le añadió hidrazina (0,5 ml, 15,9 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) para producir la sal bis-TFA del compuesto del título. La sal bis-TFA se disolvió en agua y se neutralizó con hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con DCM (5 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una base libre del compuesto del título, que se disolvió en MeOH (2 ml) y se trató con HCl (ac., 37%). Después de agitar durante una noche, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (26 mg, 26%) en forma de una sal di-HCl: LC-MS (ES) m/z = 457 (M+H)⁺. ¹H NMR (d4-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,28 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (dd, J = 7,3, 7,6 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 4,43 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,37-3,16 (m, 4H), y 1,50 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 91

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

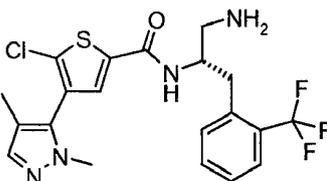


a) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



20 A una solución de 4-bromo-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (260 mg, 0,46 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron Na₂CO₃ (2 N, 0,7 ml, 1,4 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (40 mg, 48 μmol) y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (303 mg, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75°C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂. Después de 8 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice (10:1 de CHCl₃/MeOH) para producir el compuesto del título (196 mg, 73,4%): LC-MS (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

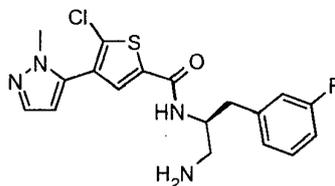
b) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



30 A una solución de 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (196 mg, 0,34 mmol) en MeOH/THF (2 ml/0,5 ml) se le añadió hidrazina (0,5 ml, 15,9 mmol). Después de agitar durante una noche a TA, la mezcla de reacción se concentró y se purificó sobre sílice (MeOH al 50% en CHCl₃ (0,5% NH₄OH) para dar una base libre del compuesto del título, que se disolvió en MeOH (2 ml), y se trató con HCl (ac., 37%). Después de agitar durante una noche, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (107 mg, 51%) en forma de una sal di-HCl: LC-MS m/z (ES) =

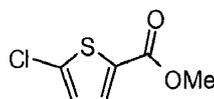
457 (M+H)⁺. ¹H NMR (d4-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,96 (s, 1H), 7,90 (m, 1 H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,43 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 3,91 (s, 3H), 3,33-3,14 (m, 4H), y 2,10 (s, 3H).

Ejemplo 95



5

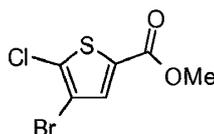
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



a) 5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo

10 A una solución de ácido 5-cloro-2-tiofenocarboxílico (20 g, 123 mmol) en MeOH (200 ml) se le añadió H₂SO₄ conc. (5 ml). Después de calentar a 55°C durante 12 h, la solución de reacción se concentró y se diluyó con DCM (250 ml). La solución de DCM se lavó con NaHCO₃ acuoso y después con H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración al vacío dio el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (21,5 g, 99%): LCMS (ES) m/z 178 (M+H)⁺.

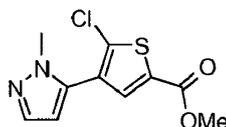
b) 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo



15 A un matraz de fondo redondo de 1 l se le añadieron cloruro de aluminio (11,32 g, 85 mmol) y 5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (10 g, 56,6 mmol) disuelto en CHCl₃ (250 ml). Se añadió gota a gota Br₂ (4,08 ml, 79 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar durante 6 h a 25°C, la solución de reacción de color naranja claro se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice [hexanos/EtOAc, 9:1] para dar el producto [12 g, 80%] en forma de un sólido de color blanco. LCMS (ES) m/z 256 (M+H)⁺.

20

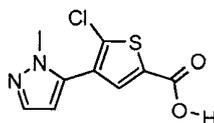
c) 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



25 A un matraz cerrado herméticamente de 300 ml se le añadieron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (8,14 g, 39,1 mmol), carbonato potásico (12,98 g, 94 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (8 g, 31,3 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,40 g, 0,78 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y H₂O (6 ml). Después de agitar durante 90 min a 75°C, la solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo de reacción se purificó sobre gel de sílice [hexanos/EtOAc, 2:1] para dar el producto [5,7 g, 70%] en forma de un sólido de color castaño: LCMS (ES) m/z 258 (M+H)⁺.

30

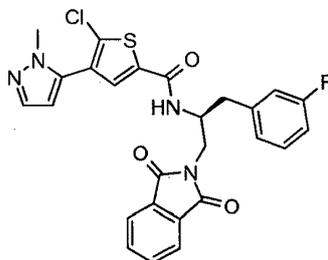
d) ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (4,4 g, 17,14 mmol) e hidróxido sódico (28,6 ml, 171 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (50 ml) y MeOH (50 ml). La solución de reacción se agitó a TA durante 12 h y después se hizo básica (pH ~2) con HCl 2,5 M y se extrajo con

DCM. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar un sólido de color blanquecino (4,2 g, 94%) que se usó directamente sin purificación adicional: LCMS (ES) m/z 243 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



5

A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (4,2 g, 17,31 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (6,37 g, 19,04 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6], N,N-diisopropil etilamina (4,53 ml, 26,0 mmol) y Pybrop (12,05 g, 26,0 mmol) en diclorometano (DCM) (150 ml). Después de agitar a TA durante 12 h, la solución de reacción se lavó con H_2O (2 x 100 ml) y la capa orgánica se secó Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con [EtOAc/hexanos, 1:1] para dar el producto [7,8 g, 86%] en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z 524 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

10

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

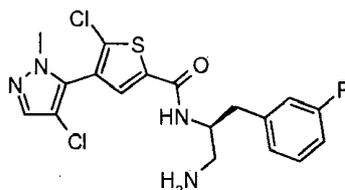
A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (7,8 g, 14,91 mmol) e hidrazina (14,50 ml, 298 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (75 ml) y metanol (75 ml). Después de 24 h a TA, el precipitado se filtró y el filtrado se concentró. El producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice [$\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$, 90:9:1] para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

15

El producto de la base libre se trató con HCl 4 M en dioxano (15 ml). Después de 5 min, la solución se concentró y se secó al vacío para producir el producto (6,8 g, 95%) en forma de una sal HCl: LCMS (ES) m/z 467 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,97 (s, 2H), 7,31 (s, 1 H), 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 3,98 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 2H).

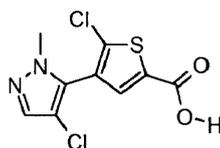
20

Ejemplo 96



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

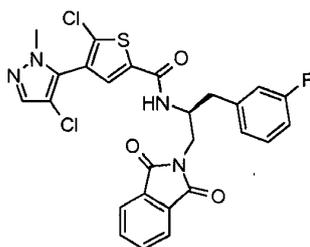
a) ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



A un matraz de 500 ml se le añadieron 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (5 g, 19,48 mmol) [del Ejemplo 95] y NCS (3,12 g, 23,37 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 ml) (50 ml). Después de agitar durante 4 h a 70°C, la solución de reacción de color amarillo se trató con NaOH 6 M (32 ml, 195 mmol) y se agitó durante 2 horas más. La solución de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y DCM (200 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se hizo básica con HCl 6 N. La solución acuosa ácida se extrajo con DCM (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el producto bruto [2,6 g, 48%] en forma de un sólido de color castaño: LCMS (ES) m/z 277 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

35

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



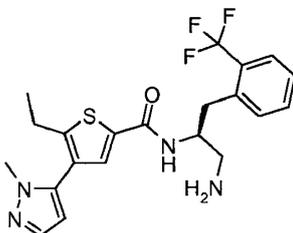
5 A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (6 g, 21,65 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (7,25 g, 21,65 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6], N,N-diisopropil etilamina (5,67 ml, 32,5 mmol) y Pybrop (15,08 g, 32,5 mmol) en diclorometano (DCM) (150 ml). Después de agitar a TA durante 12 h, la solución de reacción se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y la capa orgánica se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con [EtOAc/hexanos, 1:1] para dar el producto [9,0 g, 74%] en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z 558 (M+H)⁺.

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

10 A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (9 g, 16,15 mmol) e hidrazina (15,69 ml, 323 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (75 ml) y metanol (75 ml). Después de 24 h a TA, el precipitado se filtró, el filtrado se concentró y el producto bruto se purificó sobre una columna de gel de sílice [CHCl₃/MeOH/NH₄OH, 90:9:1] para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

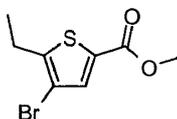
15 El producto de la base libre se trató con HCl 4 M en dioxano (15 ml). Después de 5 min, la solución del producto se concentró y se secó al vacío para producir el producto (6,5 g, 91%) en forma de una sal HCl: LCMS (ES) m/z 428 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H) 7,14 (m, 2H), 6,98 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 3,78 (s, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,02 (m, 2H).

Ejemplo 98



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

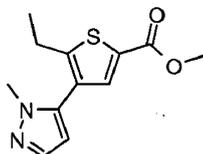
a) 4-Bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



25 A una solución de ácido 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxílico (1 g, 4,25 mmol) en metanol (21,27 ml) se le añadió ácido sulfúrico (0,23 ml, 4,25 mmol). La solución resultante se agitó a 50 °C durante 48h. Se añadió H₂O (50 ml) y la reacción se enfrió a 0°C en un baño de hielo. El valor del pH se ajustó a ~12 y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, proporcionando 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,060 g, 4,25 mmol, rendimiento de 100%): LCMS (ES) m/e 248, 250 (M, M+2)⁺.

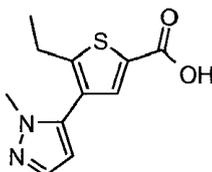
30

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



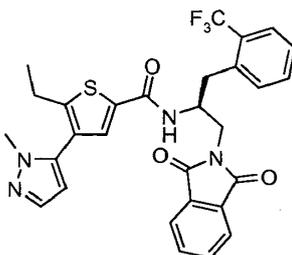
Se combinaron una solución de 4-bromo-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,204 mmol), carbonato potásico (832 mg, 6,02 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (326 mg, 1,565 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (30,8 mg, 0,060 mmol) en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Después, los contenidos de la reacción se repartieron entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (301 mg, 1,204 mmol, rendimiento de 100%) en forma de un aceite pardo: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

c) ácido 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



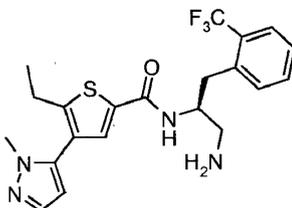
Una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,198 mmol) en hidróxido sódico 6 N (2,397 ml, 1,198 mmol) y tetrahydrofurano (5,992 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (283 mg, 1,2 mmol, rendimiento de 100%) en forma de un aceite de color amarillo; LCMS (ES) m/z = 236 (M+H)⁺.

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



A una solución de ácido 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (283 mg, 1,2 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (461 mg, 1,2 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y diisopropiletilamina (1,043 ml, 5,99 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (615 mg, 1,317 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 50% en hexanos), produciendo N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (486 mg, 0,86 mmol, rendimiento de 71,6%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 567 (M+H)⁺.

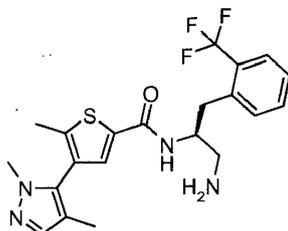
e) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A una solución de N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (486 mg, 0,86 mmol) en tetrahydrofurano (2,144 ml) y metanol (2,14 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,269 ml, 8,58 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco y se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). Después, la base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (500 µl) en MeOH (2 ml), produciendo N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (250 mg, 0,491 mmol, rendimiento de 57,2%)-2 HCl en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,08 (s ancho, 3 H)

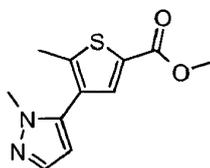
7,93 (s, 1 H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,51-7,61 (m, 3 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 6,34 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 4,48 (s ancho, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,99-3,11 (m, 4 H) 2,74 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 1,16 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

Ejemplo 99



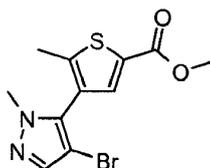
5 Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

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



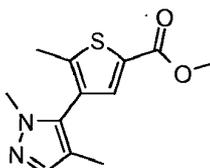
10 Una solución de 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (2g, 8,51 mmol)[preparado en la Preparación 10], carbonato de potasio (5,88 g, 42,5 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,124 g, 10,21 mmol)[preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis(tri-n-butilfosfina)paladio(0) (0,217 g, 0,425 mmol) en 1,4-dioxano (35,4 ml) y H₂O (7,09 ml) se agitó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. Después la mezcla de reacción se repartió entre H₂O-DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 25% en hexanos), produciendo 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo. Esta reacción se realizó en varias extracciones (1 g, 3 x 2 g) que se combinaron para el tratamiento y se purificaron, produciendo el compuesto del título (5,5 g, rendimiento combinado de 78%) en forma de un aceite viscoso de color amarillo: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺.

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



20 Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (580 mg, 2,45 mmol) y n-bromosuccinimida (437 mg, 2,45 mmol) en tetrahidrofurano (12,300 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Después, la solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (600 mg, 1,90 mmol, rendimiento de 78%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+H)⁺.

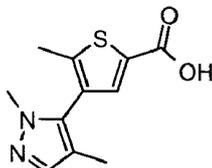
c) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo



30 Una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (420 mg, 1,33 mmol), carbonato potásico (921 mg, 6,66 mmol), PdCl₂(dppf) (98 mg, 0,13 mmol) y trimetilboroxina (0,371 ml, 2,67 mmol) en N,N-dimetilformamida (6,663 ml) se agitó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Esta reacción se realizó en dos extracciones (100 mg and 420 mg) que se combinaron y se repartieron entre H₂O y DCM. La fase

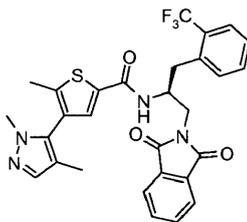
acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (240 mg, 58%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

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



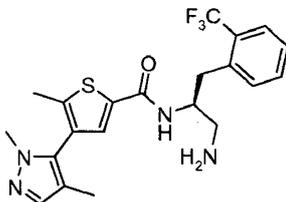
Una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (240 mg, 0,96 mmol) en hidróxido sódico 6 N (3,20 ml, 19,18 mmol) y tetrahidrofurano (4,79 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (217 mg, 0,92 mmol, rendimiento de 96%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 236 (M+H)⁺.

15 e) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



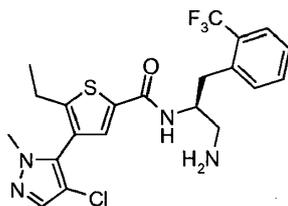
A una solución de 4-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (217 mg, 0,918 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (353 mg, 0,92 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 6] y diisopropiletilamina (0,800 ml, 4,59 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (472 mg, 1,01 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (373 mg, 0,66 mmol, rendimiento de 71,7%) en forma de una espuma amarilla: LCMS (ES) m/e 567 (M+H)⁺.

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



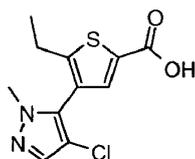
A una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (373 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (1,65 ml) y metanol (1,65 ml) a 25 °C se añadió hidrazina (0,21 ml, 6,58 mmol) gota a gota. Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (253 mg, 0,497 mmol, rendimiento de 75%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,09 (s ancho, 3 H) 7,82 (s, 1 H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=8,08 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,33 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 4,47 (s ancho, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 2,99 - 3,07 (m, 4 H) 2,27 (s, 3 H) 1,89 (s, 3 H).

Ejemplo 100



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

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



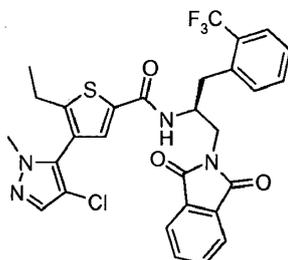
5

Una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,2 mmol) [preparado en el Ejemplo 98] y N-clorosuccinimida (160 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió en una porción hidróxido sódico 6 N (1 ml, 5,99 mmol) y la solución se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20% en hexanos), produciendo ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (325 mg, 1,20 mmol, rendimiento de 100%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 271, 273 (M, M+2)⁺.

10

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

15

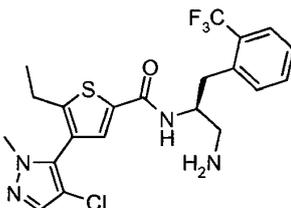


20

A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,74 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,69 mmol) y 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (284 mg, 0,74 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (414 mg, 0,886 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 50% en hexanos), produciendo 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (316 mg, 0,526 mmol, rendimiento de 71%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 601, 603 (M, M+2)⁺.

25

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

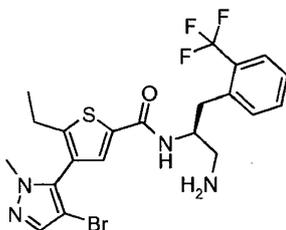


30

A una solución de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (316 mg, 0,53 mmol) en tetrahidrofurano (1,314 ml) y metanol (1,3 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,16 ml, 5,26 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)) y se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 2 M en Et₂O (2 ml) en MeOH (5 ml), produciendo la sal

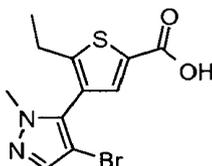
HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (163 mg, 0,30 mmol, rendimiento de 57%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (s ancho, 1 H) 8,04 (bs, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,52-7,59 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 4,41-4,47 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,98-3,07 (m, 4H) 2,67 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 1,16 (t, J=7,58 Hz, 3 H).

Ejemplo 101



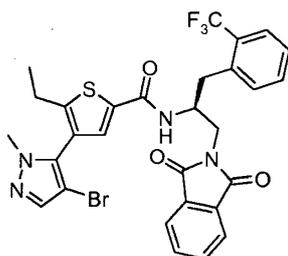
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

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



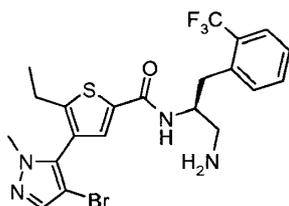
15 Una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,2 mmol) [preparado en el Ejemplo 98] y N-bromosuccinimida (213 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano (5,99 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (4,0 ml, 23,97 mmol) en una porción y la solución se agitó 1 hora más. Después la mezcla de reacción se repartió entre H₂O-DCM y el pH de la fase acuosa se ajustó a 4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20% en hexanos), produciendo ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (378 mg, 1,2 mmol, rendimiento de 100%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 314, 316 (M, M+2)⁺.

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



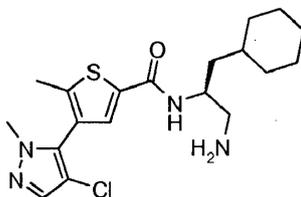
25 A una solución de ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,57 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (181 mg, 0,57 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,87 mmol) en diclorometano (4,23 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (295 mg, 0,632 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 50% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (240 mg, 0,37 mmol, rendimiento de 64,8%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 645, 647 (M, M+2)⁺.

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



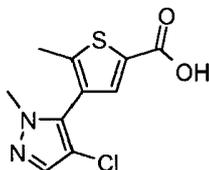
5 A una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (240 mg, 0,37 mmol) en tetrahidrofurano (1,31 ml) y metanol (1,31 ml) a 25 °C se añadió hidrazina (0,12 m), 3,72 mmol) gota a gota. Después de 12 h, la solución se concentró, se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)) y se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (2 ml) en MeOH (5 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (167 mg, 0,28 mmol, rendimiento de 76%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z = 515, 517 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,77 (dd, J=15,66, 9,09 Hz, 1 H) 8,02 (s ancho, 3 H) 7,80 (s, 1 H) 7,66 - 7,72 (m, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 1 H) 4,42 - 4,47 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,98 - 3,06 (m, 4 H) 2,66 (dd, J=7,45, 3,16 Hz, 2 H) 1,15 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

Ejemplo de referencia 102



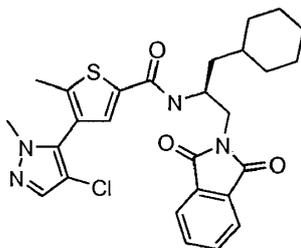
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

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



20 Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,75 g, 11,64 mmol) [preparado en el Ejemplo 99] y N-clorosuccinimida (1,55 g, 11,64 mmol) en tetrahidrofurano (58 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió hidróxido de sodio acuoso (9,70 ml, 58 mmol) en una porción y la solución se agitó 1 hora más. Después la mezcla de reacción se repartió entre H₂O-DCM y el pH de la fase acuosa se ajustó a □4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20% en hexanos), produciendo ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (2,3 g, 8,96 mmol, rendimiento de 77%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 257, 259 (M, M+2)⁺.

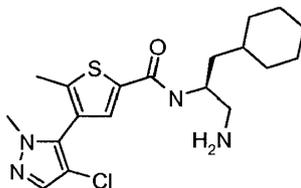
25 b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



30 A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (159 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,10 mmol) y 2-[[2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por 3-ciclohexil-N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanina (5 g, 18,4 mmol)] en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-

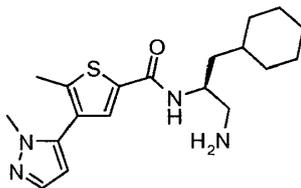
fosfonio (347 mg, 0,74 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 45% en hexanos), produciendo 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida (231 mg, 0,44 mmol, rendimiento de 71%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 525, 527 (M, M+2)⁺.

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



A una solución de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-yl)metil]etil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida (231 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (2,20 ml) y metanol (2,20 ml) a 25 °C se añadió hidrazina (0,14 ml, 4,40 mmol) gota a gota. Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). Después, la base libre se transfirió a la sal HCl añadiendo al residuo un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (124 mg, 0,27 mmol, rendimiento de 60%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 394, 396 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 (s ancho, 1 H) 7,97 (s ancho, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 4,24 - 4,26 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,90 - 2,99 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 1,75-1,79 (m, 1 H) 1,61 1,64 (m, 4 H) 1,48-1,51 (m, 1H) 1,31-1,36(m,2H) 1,10-1,14(m,2H) 0,91-0,94(m,2H).

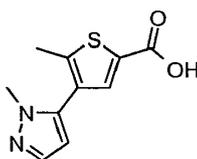
Ejemplo de referencia 103



20

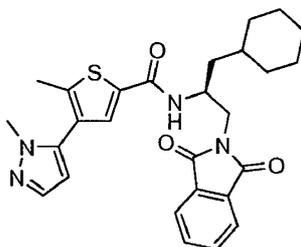
Preparación de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

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



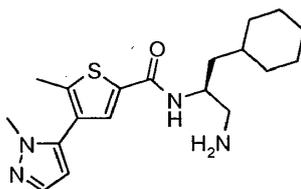
Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (250 mg, 1,06 mmol)[preparado en el Ejemplo 99] en hidróxido de sodio 6N (1,76 ml, 10,6 mmol) y tetrahidrofurano (5,290 ml) se agitó a 70 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y repartió entre H₂O-DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (151 mg, 0,68 mmol, rendimiento de 64%) en forma de un sólido de color blanco; LCMS (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

b) N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



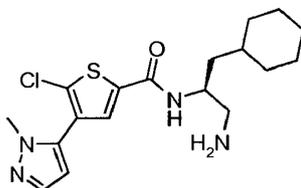
5 A una solución de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (138 mg, 0,62 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,541 ml, 3,10 mmol) y 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,62 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se substituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por 3-ciclohexil-N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanina (5 g, 18,4 mmol)] en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-
10 fofonio (347 mg, 0,74 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 50% en hexanos), produciendo N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol, rendimiento de 94%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 491, 493 (M, M+2)⁺.

c) N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



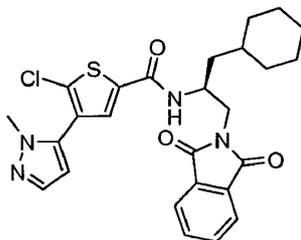
15 A una solución de N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (285 mg, 0,581 mmol) en tetrahidrofurano (2,905 ml) y metanol (2,91 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,18 ml, 5,81 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). Después, la base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (173 mg, 0,40 mmol, rendimiento de 69%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 360 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,55 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,01 (s ancho, 3) 7,94 (s, 1 H) 7,52 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 6,35 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 4,24 - 4,27 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,91 - 2,94 (m, 2 H) 2,39 (s, 3 H) 1,72 - 1,77 (m, 1 H) 1,60 - 1,64 (m, 4H) 1,49 - 1,52 (m, 1H) 1,21 - 1,29 (m, 2 H) 1,15 - 1,25 (m, 2 H) 0,89 - 0,94 (m, 2 H).

Ejemplo de referencia 104



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

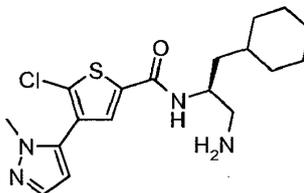
a) 5-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



30 A una solución de ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (150 mg, 0,62 mmol) [preparado en el Ejemplo 95], N,N-diisopropiletilamina (0,54 ml, 3,10 mmol) y 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-
35 diona (200 mg, 0,62 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se substituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por 3-ciclohexil-N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanina (5 g, 18,4 mmol)] en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fofonio (347 mg, 0,74 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 45% en hexanos), produciendo 5-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-

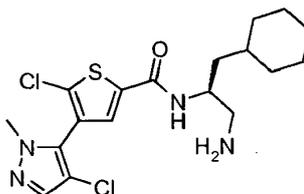
2-tiofenocarboxamida (168 mg, 0,33 mmol, rendimiento de 53%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 511, 513 (M, M+2)⁺.

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



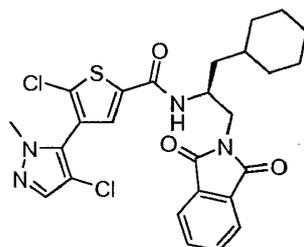
- 5 A una solución de 5-cloro-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (168 mg, 0,33 mmol) en tetrahidrofurano (1,644 ml) y metanol (1,644 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,10 ml, 3,29 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). Después, la base libre se transfirió a la sal HCl añadiendo un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml),
 10 produciendo la sal HCl de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (79 mg, 0,17 mmol, rendimiento de 53%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 380, 382 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,82 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 7,99 (s ancho, 3 H) 7,55 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 4,22 - 4,28 (m, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,90-2,95 (m, 2 H) 1,74 - 1,78 (m, 1 H) 1,62 - 1,65 (m, 4 H) 1,48-1,51 (m, 1 H) 1,37 - 1,39 (m, 2 H) 1,09 - 1,13 (m, 2 H) 0,92 - 0,96 (m, 2 H).

15 Ejemplo de referencia 106



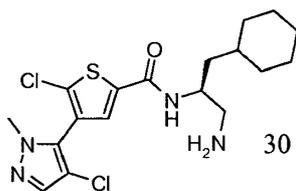
Preparación de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

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



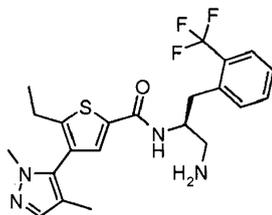
- 25 A una solución de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (216 mg, 0,78 mmol) [preparado de acuerdo con el Ejemplo 96], N,N-diisopropiletilamina (0,68 ml, 3,90 mmol) y 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (252 mg, 0,78 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se substituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por 3-ciclohexil-N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-L-alanina (5 g, 18,4 mmol)] en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (401 mg, 0,86 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 40% en hexanos), produciendo 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,55 mmol, rendimiento de 71%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 545, 547 (M, M+2)⁺.

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



5 A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-ciclohexil-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isindol-2-il)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (2,78 ml) y metanol (2,78 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,17 ml, 5,55 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). Después, la base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-[(1S)-2-amino-1-(ciclohexilmetil)etil]-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (190 mg, 0,389 mmol, rendimiento de 70,0%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 415, 417 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,84 (s ancho, 1 H) 8,06 (s, 4 H) 7,74 (s, 1 H) 4,25 (dd, J=8,84, 4,29 Hz, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,87 - 2,93 (m, 2 H) 1,71 - 1,79 (m, 1 H) 1,64 (d, J=9,85 Hz, 3 H) 1,54 (s ancho, 1 H) 1,48 (s ancho, 1 H) 1,37 (dd, J=13,26, 4,93 Hz, 1 H) 1,14 (s ancho, 1 H) 1,17 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 0,93 (d, J=10,86 Hz, 1 H) 0,82 - 0,89 (m, 1 H).

Ejemplo 110



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

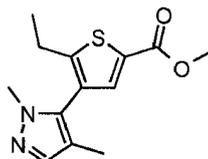
a) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo



20 Una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (980 mg, 3,92 mmol) [preparado en el Ejemplo 98] y N-bromosuccinimida (697 mg, 3,92 mmol) en tetrahidrofurano (19,6 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y después se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10-40% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,1 g, 3,34 mmol, rendimiento de 85%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 329, 331 (M, M+2)⁺.

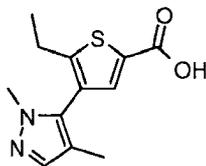
25

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



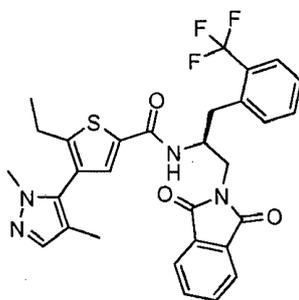
30 Una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 0,911 mmol), carbonato potásico (630 mg, 4,56 mmol), PdCl₂(dppf) (66,7 mg, 0,091 mmol) y trimetilboroxina (0,25 ml, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (9,1 ml) se agitó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (143 mg, 0,51 mmol, rendimiento de 56%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

c) ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico



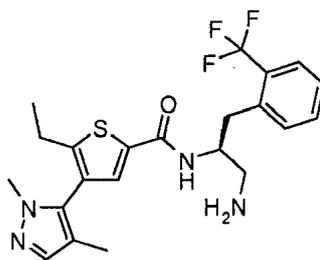
5 Una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (143 mg, 0,54 mmol) en hidróxido sódico 6 N (0,90 ml, 5,41 mmol) y tetrahidrofurano (5,4 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (136 mg, 0,54 mmol, rendimiento de 100%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

10 d) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida



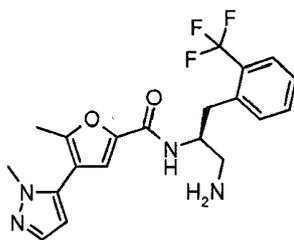
15 A una solución de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (130 mg, 0,52 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y diisopropiletilamina (0,45 ml, 2,60 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (267 mg, 0,57 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (278 mg, 0,43 mmol, rendimiento de 82%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 581 (M+H)⁺.

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



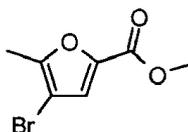
25 A una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (278 mg, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano (2,4 ml) y metanol (2,4 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,15 ml, 4,79 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 3-15% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 2 M en Et₂O (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (196 mg, 0,36 mmol, rendimiento de 76%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,86 - 8,93 (m, 1 H) 8,15 (s ancho, 3 H) 7,83 (s, 1 H) 7,69 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,55 (s ancho, 1 H) 7,52 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 4,22 - 4,27 (m, 1H) 3,62 (s, 3 H) 2,97 - 3,09 (m, 4 H) 2,60 (q, J=7,49 Hz, 2 H) 1,88 (s, 3 H) 1,13 (t, J=7,58 Hz, 3 H).

Ejemplo 116



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

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

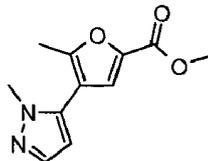


5

10

A una solución de 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,5 g, 10,70 mmol) y tricloruro de aluminio (2,14 g, 16,06 mmol) en cloroformo (21 ml) a 0°C se le añadió bromo (0,77 ml, 14,99 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C y se calentó a TA durante 12 h. Esta reacción se realizó en extracciones (1,5 g y 1 g) y las extracciones se combinaron, se añadieron a hielo y se repartieron entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 0,5-10% en hexanos), produciendo el compuesto del título (2,1 g, 54%) en forma de un sólido de color blanco; LCMS (ES) m/z = 219, 221 (M, M+2)⁺.

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

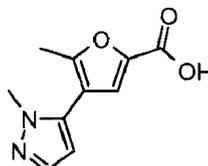


15

20

Una solución de 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (2,1 g, 9,59 mmol), carbonato potásico (6,63 g, 47,9 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,19 g, 10,55 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,24 g, 0,48 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y agua (8 ml) se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. Se añadieron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,19 g, 10,55 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,245 g, 0,48 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más y se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-40% en hexanos), produciendo 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (1,7 g, 7,72 mmol, rendimiento de 81%) en forma de un aceite de color amarillo; LCMS (ES) m/e 221 (M+H)⁺.

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

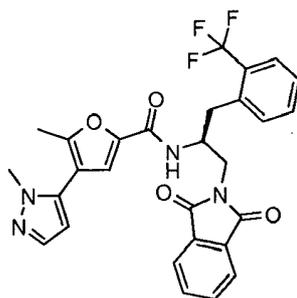


25

30

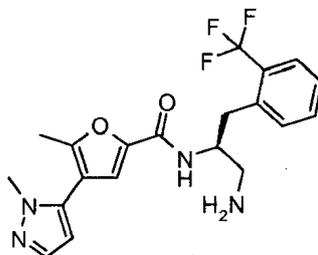
Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (200 mg, 0,91 mmol) en hidróxido sódico 6 N (2,3 ml, 13,62 mmol) y tetrahidrofurano (4,5 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (130 mg, 0,57 mmol, rendimiento de 63%) en forma de un aceite de color amarillo; LCMS (ES) m/e 207 (M+H)⁺.

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



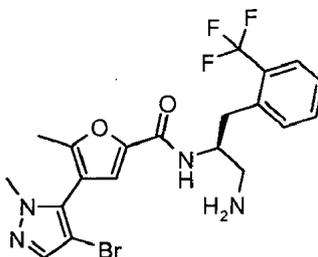
5 A una solución de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (130 mg, 0,63 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (243 mg, 0,63 mmol) [preparada en la Preparación 6] y diisopropiletamina (0,55 ml, 3,15 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromotris-pirrolidino-fosfonio (324 mg, 0,69 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (190 mg, 0,23 mmol, rendimiento de 37%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 537 (M+H)⁺.

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



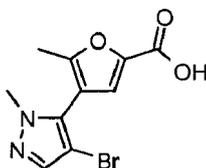
15 A una solución de N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (190 mg, 0,35 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) y metanol (1,5 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,11 ml, 3,54 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (71 mg, 0,15 mmol, rendimiento de 42%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 8,04 (s ancho, 3 H) 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,49 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 6,33 (s ancho, 1 H) 4,52 (s ancho, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 117



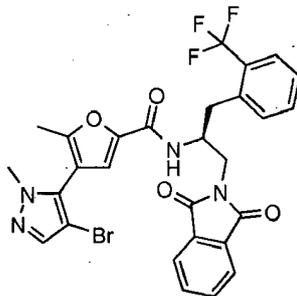
25 Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

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



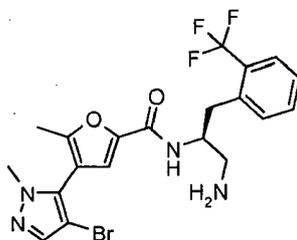
Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (600 mg, 2,72 mmol) [preparado en el Ejemplo 116] y n-bromosuccinimida (485 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano (13,6 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se dividió y la mitad de la solución se trató con hidróxido sódico 6 N (4,54 ml, 27,2 mmol), que se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 4 h. La solución se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente, produciendo ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (369 mg, 1,29 mmol, rendimiento de 48%) en forma de un aceite de color naranja: LCMS (ES) m/e 285, 287 (M, M+2)⁺.

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



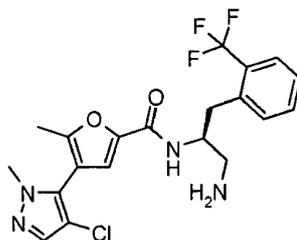
A una solución de ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,70 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (270 mg, 0,70 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,51 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (361 mg, 0,77 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (232 mg, 0,32 mmol, rendimiento de 46%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 615, 617 (M+H)⁺.

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



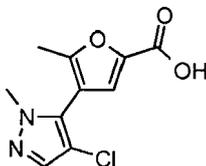
A una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (232 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (2 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,12 ml, 3,77 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (106 mg, 0,19 mmol, rendimiento de 50%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, J=9,60 Hz, 1 H) 7,99 (s ancho, 3 H) 7,68 (s, 2 H) 7,71 (d, J=8,08 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,44 - 7,56 (m, 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 4,50 - 4,57 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,99 - 3,07 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 118



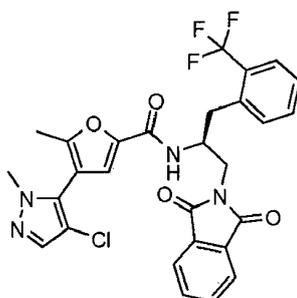
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

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



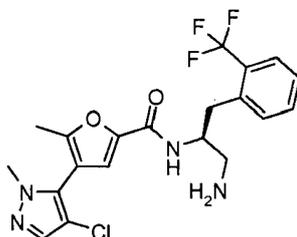
5 Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,36 mmol) y N-clorosuccinimida (182 mg, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano (6,7 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió en una porción hidróxido sódico 6 N (3,4 ml, 20,4 mmol) y la solución se agitó durante 12 h más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, produciendo ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (275 mg, 1,14 mmol, rendimiento de 84%) en forma de un aceite de color naranja: LCMS (ES) m/e 241, 243 (M, M+2)⁺.

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



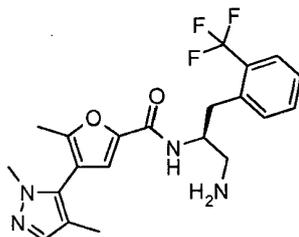
15 A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,83 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (320 mg, 0,83 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y diisopropiletilamina (0,72 ml, 4,16 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (427 mg, 0,91 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (246 mg, 0,40 mmol, rendimiento de 49%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/e 571, 573 (M, M+2)⁺.

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



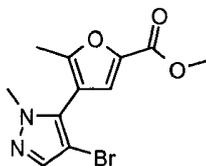
25 A una solución de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (246 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (2,1 ml) y metanol (2,1 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (135 µl, 4,31 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (125 mg, 0,24 mmol, rendimiento de 56%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,63 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,04 (s ancho, 3 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,59 (d, J=7,33 Hz, 1 H) 7,57 (s ancho, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 4,54 (s ancho, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H).

Ejemplo 119



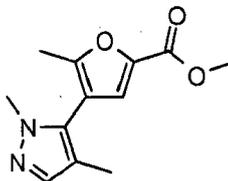
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

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



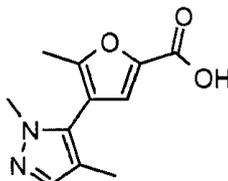
10 Una solución de 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (600 mg, 2,72 mmol) [preparado en el Ejemplo 116] y n-bromosuccinimida (485 mg, 2,72 mmol) en tetrahidrofurano (13 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se dividió y la mitad de la solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 5-15% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (130 mg, 0,41 mmol, rendimiento de 15%) en forma de un aceite de color naranja: LCMS (ES) m/e 299, 301 (M, M+2)⁺.

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



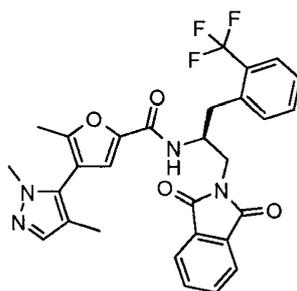
15 Una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (130 mg, 0,43 mmol), carbonato potásico (300 mg, 2,17 mmol), PdCl₂(dppf) (15,9 mg, 0,02 mmol) y trimetilboroxina (0,12 ml, 0,87 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se agitó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (60 mg, 0,26 mmol, rendimiento de 59%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 235 (M+H)⁺.

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



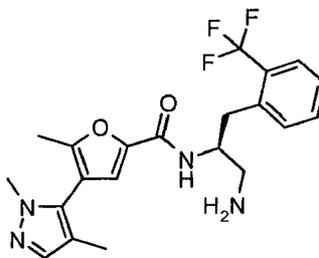
25 Una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (60 mg, 0,26 mmol) en hidróxido sódico 6 N (0,8 ml, 5,1 mmol) y tetrahidrofurano (2,5 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (53 mg, 0,24 mmol, rendimiento de 94%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 221 (M+H)⁺.

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



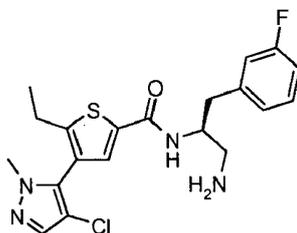
A una solución de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (53 mg, 0,24 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (93 mg, 0,24 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,21 ml, 1,20 mmol) en diclorometano (2,4 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (124 mg, 0,26 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (113 mg, 0,21 mmol, rendimiento de 85%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 551 (M+H)⁺.

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



A una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (113 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (64 µl, 2,05 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida (32 mg, 0,06 mmol, rendimiento de 32%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 421 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,60 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,05 (s ancho, 3 H) 7,70 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 4,54 (s ancho, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 2,98 - 3,07 (m, 4 H) 2,26 (s, 3 H) 1,90 (s, 3 H).

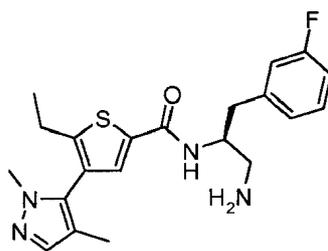
Ejemplo 120



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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 100, con la excepción de que se sustituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (155 mg, 0,46 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 421, 423 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (s ancho, 1 H) 8,06 (s ancho, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,12 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 7,03 (dd, J=17,05, 2,15 Hz, 1 H) 4,36 (s ancho, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 2,93 - 3,02 (m, 4 H) 2,67 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 1,16 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

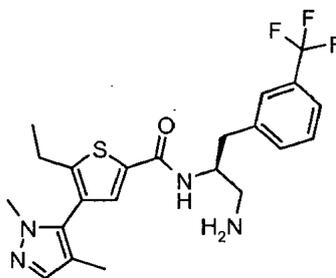
Ejemplo 121



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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el Ejemplo 110, con la excepción de que se substituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (241 mg, 0,72 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 401 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (s ancho, 1 H) 8,11 (s ancho, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,12 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 7,03 (td, J=8,65, 1,64 Hz, 1 H) 4,41 - 4,43 (m, 1 H, obscurecido) 3,60 (s ancho, 3 H) 2,99 - 3,02 (m, 4 H) 2,60 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 1,86 (s, 3 H) 1,13 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

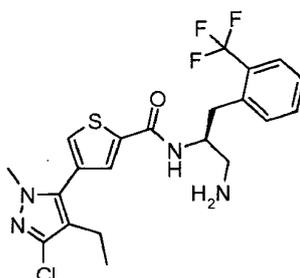
10 Ejemplo 122



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

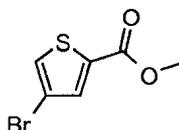
15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el Ejemplo 110, con la excepción de que se substituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (277 mg, 0,72 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 451 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,70 (s ancho, 1 H) 8,06 (s ancho, 3 H) 7,68 - 7,75 (m, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 3 H) 7,37 (s, 1 H) 4,36 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 3,58 (s ancho, 3 H) 2,98 - 3,02 (m, 4 H) 2,55 - 2,61 (m, 2 H) 1,86 (s, 3 H) 1,12 (t, J=7,58 Hz, 3 H).

20 Ejemplo de referencia 125



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

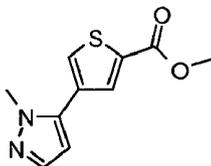
a) 4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo



25

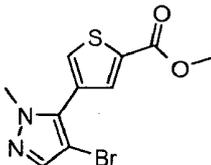
A una solución de ácido 4-bromo-2-tiofenocarboxílico (25 g, 121 mmol) en metanol (241 ml) se le añadió ácido sulfúrico (32 ml, 604 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 4 d. La solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, proporcionando 4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (26 g, 118 mmol, rendimiento de 97%), LCMS (ES) m/e 222 (M+H)⁺.

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



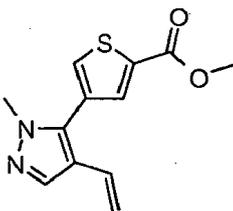
Una solución de 4-bromo-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,31 mmol), carbonato potásico (7,81 g, 56,5 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,59 g, 12,44 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,289 g, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (47 ml) y agua (9 ml) se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. Se añadieron 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,59 g, 12,44 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,289 g, 0,56 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. La mezcla se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-40% en hexanos), produciendo 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,25 mmol, rendimiento de 99%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/e 223 (M+H)⁺.

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



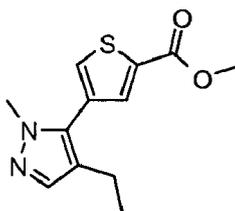
Una solución de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,5 g, 11,25 mmol) y *n*-bromosuccinimida (2,002 g, 11,25 mmol) en tetrahidrofurano (56,2 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,7 g, 8,97 mmol, rendimiento de 80%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/e 301, 303 (M, M+2)⁺.

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



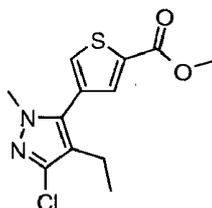
Una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 0,91 mmol), carbonato potásico (630 mg, 4,56 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (23 mg, 0,05 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina (110 mg, 0,46 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Los contenidos de la reacción se repartieron entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,66 mmol, rendimiento de 73%) en forma de un aceite transparente: LCMS (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

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



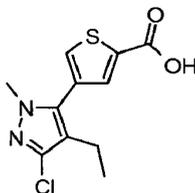
5 A una solución de 4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,68 mmol) en metanol (2,5 ml) se le añadió Pd-C (7,20 mg, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm (globo) durante 1 h. Después, la solución se purgó con N₂, se filtró a través de Celite y se concentró, produciendo 5-etil-4-(4-etenil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (187 mg, 0,64 mmol, rendimiento de 95%) en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional: LCMS (ES) m/e 279 (M+H)⁺.

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



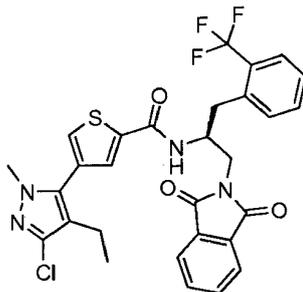
10 Una solución de 4-(4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (202 mg, 0,81 mmol) y NCS (108 mg, 0,81 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 100°C. Additional NCS (108 mg, 0,81 mmol) was added and the solution stirred 1 h. The reaction mixture was partitioned between H₂O-DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 2-30% en hexanos), produciendo 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (135 mg, 0,45 mmol, rendimiento de 56%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 285 (M+H)⁺.

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



20 Una solución de 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (135 mg, 0,47 mmol) en hidróxido sódico 6 N (1,6 ml, 9,48 mmol) y tetrahidrofurano (5,4 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 12 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (120 mg, 0,41 mmol, rendimiento de 87%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 270, 272 (M, M+2)⁺.

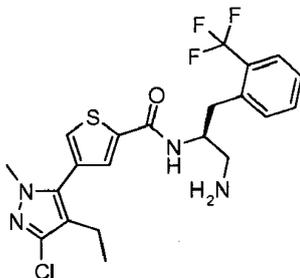
25 h) 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



A una solución de ácido 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (120 mg, 0,44 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (171 mg, 0,44 mmol) [preparada de acuerdo con la

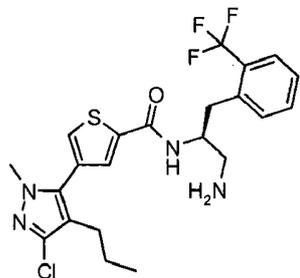
Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,22 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (228 mg, 0,49 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (190 mg, 0,30 mmol, rendimiento de 68%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/e 601, 603 (M, M+2)⁺.

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



A una solución de 4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (190 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (1,58 ml) y metanol (1,58 ml) a 25 °C se añadió hidrazina (0,08 ml, 2,53 mmol) gota a gota. Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en éter (2 ml) en DCM (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(3-cloro-4-etil-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (145 mg, 0,26 mmol, rendimiento de 83%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (s ancho, 1 H) 7,87 - 7,99 (m, 6 H) 7,69 (d, J=7,71 Hz, 1H) 7,57 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,40 - 7,44 (m, 1 H) 4,43 - 4,48 (m, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,99 - 3,06 (m, 4 H) 2,40 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 1,04 (t, J=7,58 Hz, 3 H).

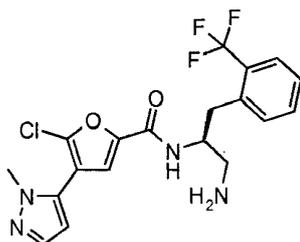
Ejemplo de referencia 126



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

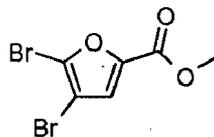
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el Ejemplo 125, con la excepción de que se sustituyó complejo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina por ácido (1Z)-1-propen-1-ilborónico (125 mg, 1,46 mmol): LCMS (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,94 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,05 (s, 4 H) 7,98 (s, 1 H) 7,69 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,52 (t, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,42 (t, J = 7,33 Hz, 1 H) 4,49 (d, J = 4,29 Hz, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 2,37 (c, J = 7,07 Hz, 2 H) 1,37 - 1,45 (m, 2 H) 0,80 (t, J = 7,33 Hz, 3 H).

Ejemplo 127



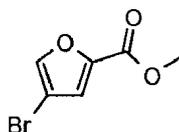
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

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



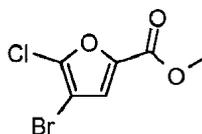
5 A una solución de ácido 4,5-dibromo-2-furanocarboxílico (25 g, 93 mmol) en metanol (185 ml) se le añadió ácido sulfúrico (24,7 ml, 463 mmol). La solución resultante se agitó a 50°C durante 12 h. La solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, proporcionando 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (23,67 g, 83 mmol, rendimiento de 90%), LCMS (ES) m/e 283, 285, 287 (M, M+2, M+4)⁺.

b) 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo



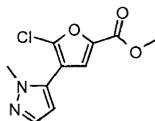
10 A una solución de 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (3,3 g, 11,62 mmol) en tetrahidrofurano (46 ml) a -40°C se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (6,97 ml, 13,95 mmol). Después de 1 h, se añadió agua (11 ml) y la solución se calentó a 25°C. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 3% en hexanos), produciendo 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (1,4 g, 6,49 mmol, rendimiento de 56%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/e 205, 207 (M, M+2)⁺.

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



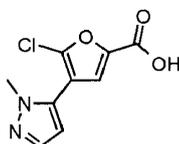
20 Una solución de 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (1,4 g, 6,83 mmol) y NCS (0,912 g, 6,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (13,7 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 100°C. Después de 1 h, la solución se repartió entre DCM-H₂O y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 2-10% en hexanos), produciendo 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo (1,348 g, 5,12 mmol, rendimiento de 75%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/e 238, 240, 242 (M, M+2, M+4)⁺.

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



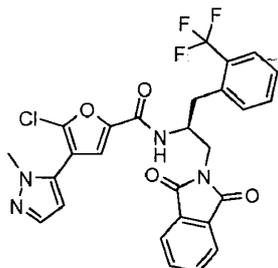
30 Una solución de 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,59 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,05 g, 5,05 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7], carbonato potásico (3,17 g, 22,97 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,117 g, 0,23 mmol) en 1,4-dioxano (19,14 ml) y agua (3,83 ml) se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 4-25% en hexanos), produciendo 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (800 mg, 2,53 mmol, rendimiento de 55%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS m/e ES 240, 242 (M, M+2)⁺.

35 e) ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



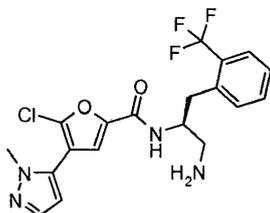
Una solución de 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,25 mmol) en hidróxido sódico 6 N (4,16 ml, 24,93 mmol) y tetrahidrofurano (5,4 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (267 mg, 0,59 mmol, rendimiento de 47%) en forma de una espuma de color blanco: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

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



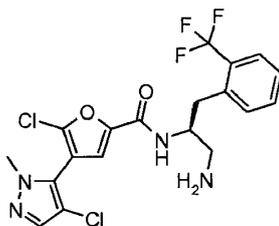
- 10 A una solución de ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (134 mg, 0,59 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (228 mg, 0,59 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 2,96 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (304 mg, 0,65 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (202 mg, 0,33 mmol, rendimiento de 55,8%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 557, 559 (M, M+2)⁺.

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



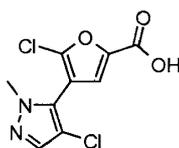
- 20 A una solución de 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (202 mg, 0,36 mmol) en tetrahidrofurano (1,8 ml) y metanol (1,8 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,08 ml, 2,54 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 2 M en éter dietílico (2 ml) en DCM (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (120 mg, 0,24 mmol, rendimiento de 66%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 427, 429 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,87 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 3 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,57 (t, J = 7,45 Hz, 2 H) 7,53 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,44 (d, J = 6,82 Hz, 1 H) 6,50 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 4,43 - 4,51 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,99 - 3,17 (m, 4H).

- 30 Ejemplo 128



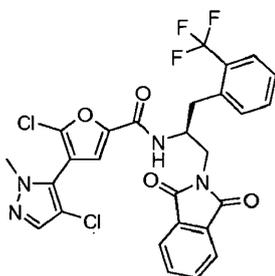
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

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



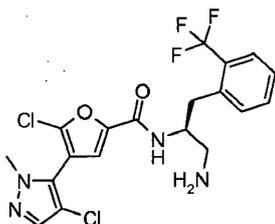
Una solución de 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (300 mg, 1,25 mmol) [preparado de acuerdo con el Ejemplo 127] y n-clorosuccinimida (166 mg, 1,25 mmol) en tetrahidrofurano (6 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió en una porción hidróxido sódico 6 N (4,1 ml, 24,94 mmol) y la solución se agitó durante 12 h más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, produciendo ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (232 mg, 0,44 mmol, rendimiento de 36%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 261, 263 (M, M+2)⁺.

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



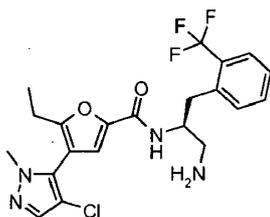
A una solución de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (116 mg, 0,44 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (171 mg, 0,44 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,39 ml, 2,22 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (228 mg, 0,49 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-furanocarboxamida (116 mg, 0,19 mmol, rendimiento de 42%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 591, 593 (M, M+2)⁺.

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



A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-furanocarboxamida (116 mg, 0,20 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (1 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,04 ml, 1,37 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 2 M en éter (2 ml) en DCM (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (68 mg, 0,13 mmol, rendimiento de 65%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (d, J=9,09 Hz, 1 H) 8,03 (s ancho, 3 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 1 H) 4,5 - 4,57 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H).

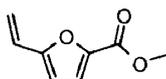
Ejemplo 131



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

a) 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo

5

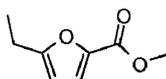


10

Una solución de 5-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (2,5 g, 12,19 mmol), carbonato potásico (8,43 g, 61,0 mmol), bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,312 g, 0,61 mmol) y complejo de 2,4,6-trivinilcicloboroxano-piridina (1,47 g, 6,10 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y agua (10 ml) se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Los contenidos de la reacción se repartieron entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo (1,3 g, 7,09 mmol, rendimiento de 58%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 153 (M+H)⁺.

b) 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo

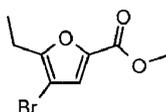
15



A una solución de 5-etenil-2-furanocarboxilato de metilo (1,3 g, 8,54 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió PdOH₂ (0,240 g, 1,71 mmol). La mezcla de reacción se hidrogenó a 1 atm (globo) durante 1 h. Después, la solución se purgó con N₂, se filtró a través de Celite y se concentró, produciendo 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,2 g, 7,16 mmol, rendimiento de 84%) en forma de un aceite transparente que se usó sin purificación adicional: LCMS (ES) m/e 155 (M+H)⁺.

20

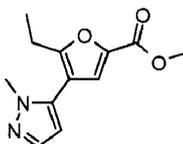
c) 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo



25

A una solución de 5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,2 g, 7,78 mmol) y tricloruro de aluminio (1,56 g, 11,68 mmol) en cloroformo (15 ml) a 25°C se le añadió bromo (0,56 ml, 10,90 mmol). La solución resultante se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h y la solución se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 5% en hexanos), produciendo 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 3,26 mmol, rendimiento de 41,8%) en forma de un sólido de color blanco; LCMS (ES) m/z = 233, 235 (M, M+2)⁺.

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



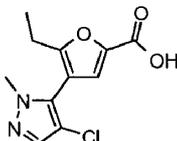
30

Una solución de 4-bromo-5-etil-2-furanocarboxilato de metilo (1,1 g, 4,72 mmol), carbonato potásico (3,26 g, 23,60 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,178 g, 5,66 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,121 g, 0,24 mmol) se combinaron en un tubo cerrado herméticamente y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. LCMS mostró 4:1 pdt/sm. Se añadieron cantidades adicionales de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,178 g, 5,66 mmol) y bis(tri-*n*-butilfosfina)paladio(0) (0,121 g, 0,24 mmol) y la solución se agitó durante 2h más hasta que el LCMS mostró la conversión casi completa en el producto. Después, los contenidos de la reacción se repartieron entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo 5-etil-4-(1-

35

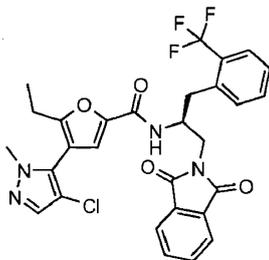
metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 3,37 mmol, rendimiento de 71,3%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 235 (M+H)⁺.

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



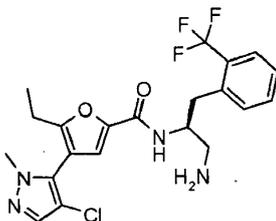
5 Una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 4,06 mmol) y N-clorosuccinimida (542 mg, 4,06 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h a 70°C. Se añadió en una porción hidróxido sódico 6 N (13,5 ml, 81 mmol) y la solución se agitó durante 1 h más. Después, la mezcla de reacción se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4 y se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se usaron directamente sin purificación adicional, produciendo ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxílico (683 mg, 2,55 mmol, rendimiento de 62,8%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 254, 256 (M, M+2)⁺.

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



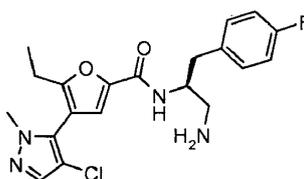
15 A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxílico (145 mg, 0,57 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (219 mg, 0,57 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,50 ml, 2,85 mmol) en diclorometano (4,6 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (292 mg, 0,63 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 20 1 h, después se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-furanocarboxamida (250 mg, 0,41 mmol, rendimiento de 71%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/e 585, 587 (M, M+2)⁺.

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



25 A una solución de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-etil-2-furanocarboxamida (250 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (1,8 ml) y metanol (1,8 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,13 ml, 4,27 mmol). Después de 12 h la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 2% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 2 M en éter (2 ml) en DCM (2 ml), produciendo la sal HCl de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-furanocarboxamida (166 mg, 0,30 mmol, rendimiento de 70%) en forma de un sólido de color amarillo: LCMS (ES) m/z = 455, 457 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,59 (s ancho, 1 H) 8,06 (s ancho, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=4,29 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=5,81 Hz, 1 H) 4,50 - 4,57 (m, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 2,99 - 3,12 (m, 4 H) 2,63 (q, J=7,33 Hz, 2 H) 1,21 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

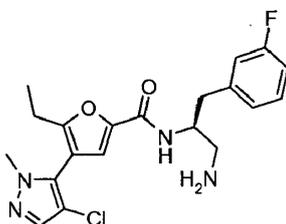
Ejemplo 132



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

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el Ejemplo 131, con la excepción de que se substituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (170 mg, 0,57 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 405, 407 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,56 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,09 (s ancho, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,31 (dd, J=8,34, 5,81 Hz, 2 H) 7,12 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 4,36 - 4,39 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 4 H) 2,62 (q, J=7,58 Hz, 2 H) 1,20 (t, J=7,45 Hz, 3 H).

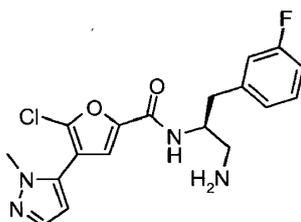
10 Ejemplo 133



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

- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el Ejemplo 131, con la excepción de que se substituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (170 mg, 0,57 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 405, 407 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,62 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,13 (s ancho, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,12 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 7,04 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 4,40 - 4,47 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,95 - 3,09 (m, 4 H) 2,62 (q, J=7,07 Hz, 2 H) 1,20 (t, J=7,33 Hz, 3 H).

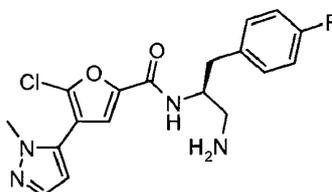
20 Ejemplo 134



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

- 25 El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se substituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (295 mg, 0,88 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 377, 379 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,87 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,16 (s ancho, 3 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,53 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,32 (t, J=7,20 Hz, 1 H) 7,09 - 7,14 (m, 1 H) 7,11 (d, J=6,57 Hz, 2 H) 7,04 (t, J=8,59 Hz, 1 H) 6,49 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 4,41 - 4,44 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,95 - 3,00 (m, 4 H).

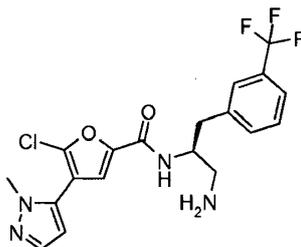
30 Ejemplo 135



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

5 El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (295 mg, 0,88 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 377, 379 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 3 H) 7,71 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,29 (dd, J = 8,59, 5,56 Hz, 2 H) 7,12 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 6,49 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 4,32 - 4,38 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,99 - 3,01 (m, 4 H).

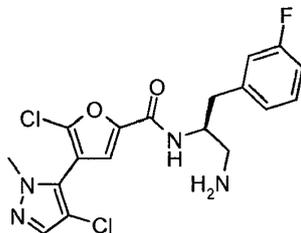
Ejemplo 136



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

15 El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (340 mg, 0,88 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 427, 429 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,11 (s a, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 2 H) 7,51 - 7,59 (m, 4 H) 6,48 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 4,39 - 4,44 (m, 1 H) 3,85 (s, 3 H) 2,97 - 3,05 (m, 4 H).

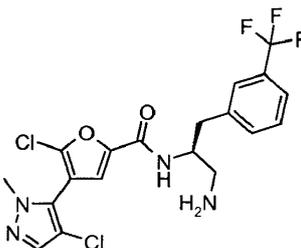
Ejemplo 137



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

25 El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 128, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (321 mg, 0,96 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 411, 413 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,77 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,04 (s a, 3 H) 7,72 (s, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,11 (d, J = 7,58 Hz, 2 H) 7,05 (t, J = 8,59 Hz, 1 H) 4,39 - 4,43 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,97 - 3,03 (m, 4 H).

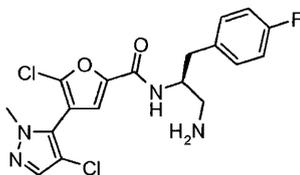
Ejemplo 138



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

El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 128, con la excepción de que se sustituyó 2-{{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-{{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (221 mg, 0,58 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 8,10 (s a, 3 H) 7,72 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H) 4,39 - 4,41 (m, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 2,98 - 3,05 (m, 4 H).

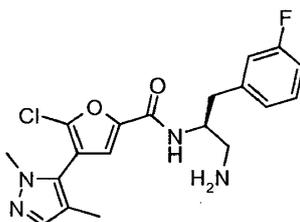
Ejemplo 139



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

El compuesto del título se preparó en forma de una espuma de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 128, con la excepción de que se sustituyó 2-{{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-{{(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (256 mg, 0,77 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 411, 413 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 8,06 (s a, 3 H) 7,72 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,30 (dd, J = 8,59, 5,56 Hz, 2 H) 7,13 (t, J = 8,84 Hz, 2 H) 4,35 - 4,42 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 2,99 (s a, 2 H) 2,86 - 2,93 (m, 2 H).

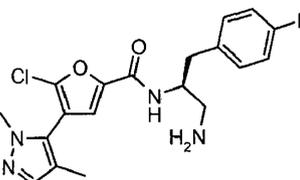
Ejemplo 140



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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se sustituyó 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,02 g, 4,59 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 17] y 2-{{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-{{(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (132 mg, 0,39 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 391, 393 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,75 (d, J=8,84 Hz, 1 H) 8,04 (s ancho, 3 H) 7,55 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 2 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 4,42 (s ancho, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 2,97 (s ancho, 2 H) 2,92 - 2,96 (m, 2 H) 1,94 (s, 3 H).

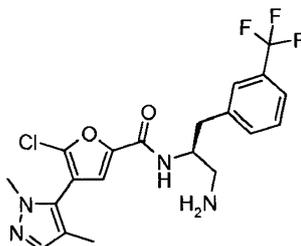
Ejemplo 141



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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se sustituyó 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,06 g, 13,78 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 17] y 2-{{(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-{{(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (174 mg, 0,52 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 391, 393 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (d, J=8,59 Hz, 1 H) 8,14 (s ancho, 3 H) 7,59 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 7,30 (dd, J=8,59, 5,56 Hz, 2 H) 7,12 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 4,32 - 4,38 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 2,98 (d, J=5,81 Hz, 2 H) 2,91 (d, J=6,32 Hz, 2 H) 1,94 (s, 3 H).

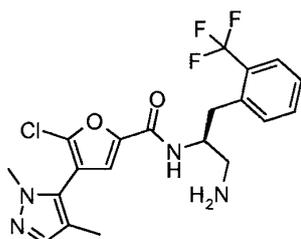
Ejemplo 142



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

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se substituyó 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,06 g, 13,78 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 17] y 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acuerdo con el
- 10 procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,83 (s a, 1 H) 8,15 (s a, 2 H) 7,63 (s a, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 4 H) 7,37 (s, 1 H) 4,38 - 4,42 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 1,93 (s, 3 H).

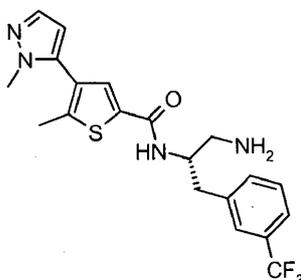
Ejemplo 143



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

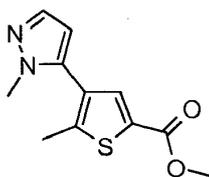
- El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se substituyó 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol por 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (3,06 g, 13,78 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 17] y 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (200 mg, 0,52 mmol) [preparada de acuerdo con el
- 20 procedimiento de la Preparación 6]: LCMS (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,87 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 8,11 (s ancho, 3 H) 7,70 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,52 - 7,57 (m, 3 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 4,39 - 4,43 (m, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 2,98 - 3,09 (m, 4 H) 1,95 (s, 3 H).

- 25 Ejemplo 151



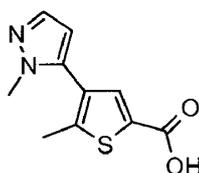
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

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



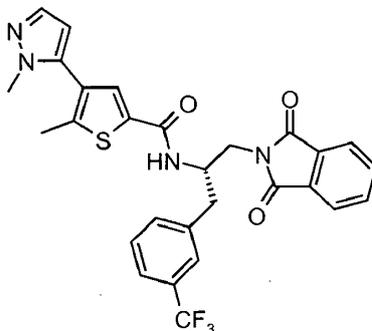
5 A un matraz cerrado herméticamente de 125 ml se le añadieron 4-bromo-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,56 g, 6,64 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 10], 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,67 g, 8,03 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 7], K_2CO_3 (2,76 g, 19,97 mmol) y $Pd(PtBu_3)_2$ (170 mg, 0,33 mmol) en 1,4-dioxano (27 ml) y agua (7 ml). La mezcla de reacción se calentó a 85°C en un tubo cerrado herméticamente durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre H_2O y $CHCl_3$. La fracción orgánica se secó (Na_2SO_4), se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-15%/Hexano). (385 mg, 1,4 mmol, 30%): LC-MS (ES) $m/z = 237$ (M+H)⁺.

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



10 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,34 g, 5,67 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (31 ml). Se añadió NaOH 6 N (31 ml, 186 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición lenta de HCl 6 N y se repartió entre $CHCl_3$ y H_2O . Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y el disolvente se retiró. El sólido resultante se usó sin purificación adicional (0,71 g, 2,81 mmol, 96%): LC-MS (ES) $m/z = 223$ (M+H)⁺.

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



20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (201 mg, 0,91 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (301 mg, 0,87 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 14,95 mmol)] y PyBrop (519 mg, 1,11 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (790 μ l, 4,52 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (247 mg, 45%): LC-MS (ES) $m/z = 553$ (M+H)⁺.

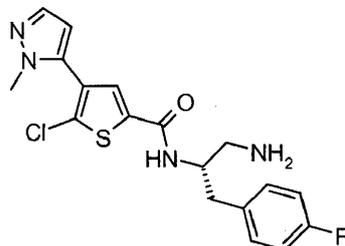
d) N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (374 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (6 ml) y metanol (600 μ l). Se añadió hidrazina (125 μ l, 3,98 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de $CHCl_3$ /MeOH/ NH_4OH).

35 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et_2O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (135 mg, 0,27 mmol, rendimiento de 42%): LC-MS (ES) $m/z = 423$ (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,95 - 3,11 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,32 - 4,42 (m, 1 H) 6,34

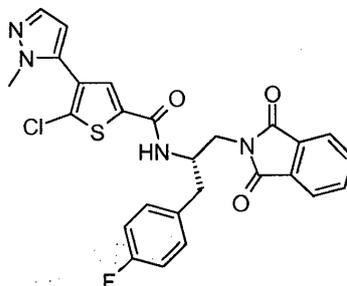
(d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 3 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,21 (s, 3 H) 8,98 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 152



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

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



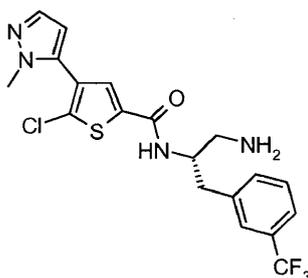
10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (201 mg, 0,91 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 95], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (301 mg, 0,87 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (519 mg, 1,11 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (790 µl, 4,52 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (186 mg, 32%): LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

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

20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (185 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (63 µl, 2,0 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

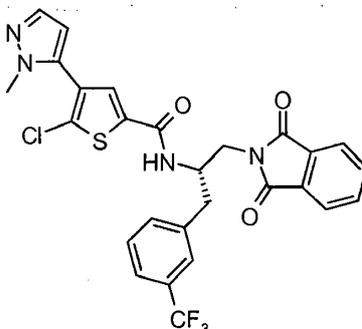
25 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (101 mg, 0,24 mmol, 72%): LC-MS (ES) m/z = 393 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 - 3,1 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,33 (s, 1 H) 6,48 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 7,32 (dd, J=8,46, 5,68 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,19 (s, 3 H) 8,23 - 8,28 (m, 1 H) 9,25 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 153



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

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



5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (226 mg, 0,93 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 95], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (519 mg, 1,349 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (515 mg, 1,1 mmol) en cloroformo (10 ml). Se añadió DIEA (820 µl, 4,70 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (379 mg, 69%): LC-MS (ES) m/z = 573 (M+H)⁺.

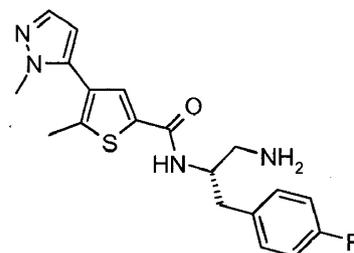
10

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (378 mg, 0,64 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (122 µl, 3,89 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (222 mg, 0,41 mmol, 64%): LC-MS (ES) m/z = 443 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,05 (d, J=6,82 Hz, 4 H) 3,84 (s, 3 H) 4,37 (d, J=5,05 Hz, 1 H) 6,46 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 3 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,20 (s, 3 H) 8,24 (s, 1 H) 9,31 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

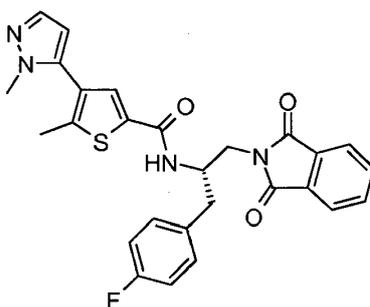
Ejemplo 154



25

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

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



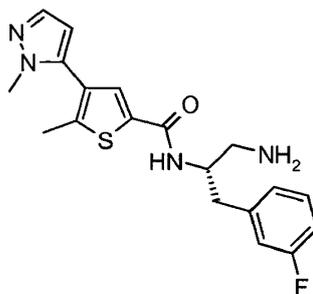
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,90 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 151], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (288 mg, 0,86 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (512 mg, 1,09 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (790 μ l, 4,52 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (162 mg, 32%): LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (162 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (300 μ l). Se añadió hidrazina (58 μ l, 1,85 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH). El compuesto se purificó adicionalmente sobre HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%), produciendo la sal TFA que se neutralizó sobre sílice (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

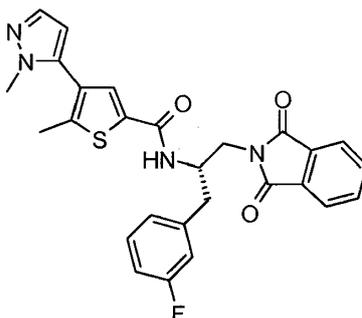
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (222 mg, 0,41 mmol, 64%): LC-MS (ES) m/z = 373 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,89 - 3,02 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,26 - 4,48 (m, 1 H) 6,36 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,10 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,52 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,17 (s, 3 H) 8,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 155



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

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



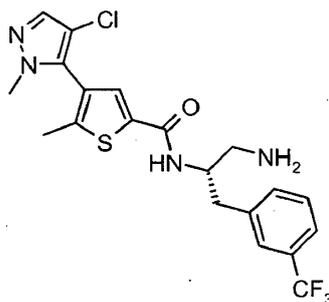
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (200 mg, 0,90 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 151], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (291 mg, 0,87 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (512 mg, 1,09 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (790 μ l, 4,52 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (250 mg, 50%): LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

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

10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (250 mg, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (400 μ l). Se añadió hidrazina (66 μ l, 2,10 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH). El compuesto se purificó adicionalmente sobre HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%), produciendo la sal TFA que se neutralizó sobre sílice (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

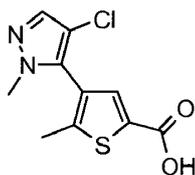
15 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (142 mg, 0,31 mmol, 70%): LC-MS (ES) m/z = 373 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,92 - 3,04 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,30 - 4,43 (m, 1 H) 6,36 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,02 (td, J=8,53, 2,15 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=7,83 Hz, 2 H) 7,26-7,35 (m, 1 H) 7,52 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,19 (s, 3 H) 8,93 (d, J=8,34 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 158



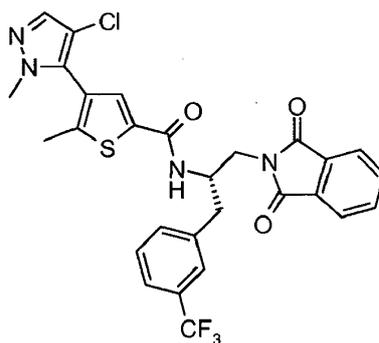
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

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



30 Se añadió en porciones NCS (1,355 g, 10,15 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 150 ml que contenía 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,0 g, 8,46 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 10] en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 2h. Se añadió NaOH 6 N (28 ml, 168 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h más. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre CHCl₃ y H₂O. El valor del pH de la capa acuosa se ajustó a ~3 mediante la adición de HCl 6 N. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo el compuesto del título (2,36 g, 9,19 mmol, cuant.): LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

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



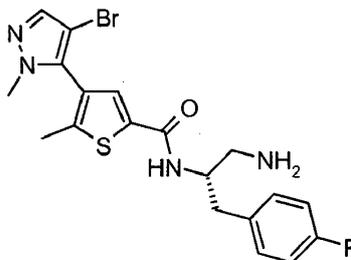
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (181 mg, 0,70 mmol), 2-{{(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil}-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (250 mg, 0,65 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (399 mg, 0,85 mmol) en cloroformo (8 ml). Se añadió DIEA (620 µl, 3,55 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LC-MS (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (319 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4,9 ml) y metanol (0,5 ml). Se añadió hidrazina (119 µl, 3,79 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

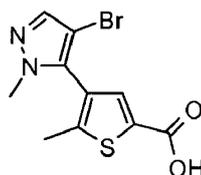
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (204 mg, 0,39 mmol, 79%): LC-MS (ES) m/z = 457 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,95 - 3,10 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H) 8,90 (s, 1 H).

Ejemplo 159



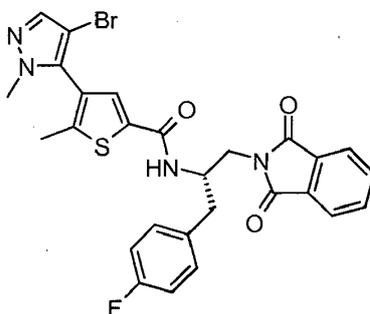
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[4-fluorofenil]metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

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



Se añadió en porciones NBS (1,84 g, 10,33 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 150 ml que contenía 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2 g, 8,46 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 10] en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Después, se añadió NaOH 6 N (28 ml, 168 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h. La mezcla se repartió entre CHCl₃ y H₂O y la capa acuosa se hizo básica con HCl 6 N. La fase acuosa se lavó varias veces con CHCl₃ y las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo el compuesto del título (2,68 g, 8,9 mmol, cuant.): LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

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



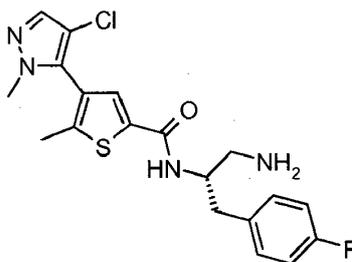
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (256 mg, 0,85 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (1272 mg, 3,80 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-
10 {[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (485 mg, 1,03 mmol) en cloroformo (8,5 ml). Se añadió DIEA (750 µl, 4,29 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LC-MS (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (133 mg, 0,21 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (50 µl, 1,59 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

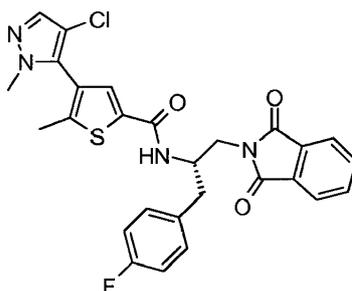
20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (90 mg, 0,17 mmol, 83%): LC-MS (ES) m/z = 453 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,82 - 3,08 (m, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 4,24 - 4,39 (m, 1 H) 7,11 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,03-8,25 (m, 3 H) 8,73 - 8,90 (m, 1 H).

Ejemplo 160



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

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



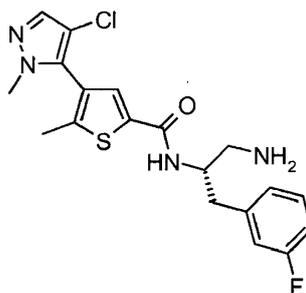
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (276 mg, 1,08 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 158], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (317 mg, 0,95 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (612 mg, 1,31 mmol) en cloroformo (14 ml). Se añadió DIEA (940 µl, 5,38 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (319 mg, 0,50 mmol, 71%): LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida (145 mg, 0,25 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (60 µl, 1,91 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

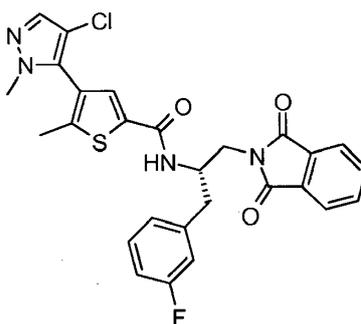
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (88 mg, 0,19 mmol, 77%): LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,81 - 3,10 (m, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 4,25 - 4,40 (m, 1 H) 7,10 (t, J=8,84 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J=8,21, 5,68 Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H) 8,15 (s, 3 H) 8,85 (s, 1 H).

20 Ejemplo 161



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

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



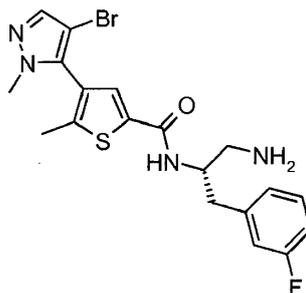
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (187 mg, 0,73 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 158], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (233 mg, 0,70 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (412 mg, 0,88 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (640 µl, 3,66 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (180 mg, 0,30 mmol, 42%): LC-MS (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

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

5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (186 mg, 0,31 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (76 µl, 2,42 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

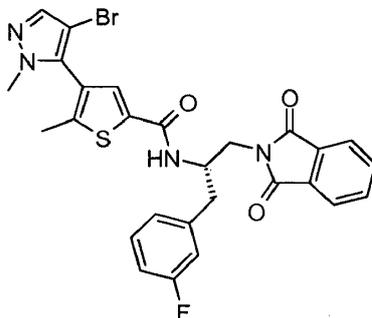
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (108 mg, 0,231, 74%): LC-MS (ES) m/z = 407 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,02 (td, J=8,59, 2,02 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=7,07 Hz, 2 H) 7,26 - 7,36 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H) 8,15 (s, 3 H) 8,88 (d, J=6,32 Hz, 1 H).

10 Ejemplo 162



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

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



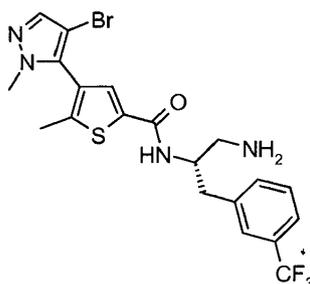
20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (191 mg, 0,63 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (209 mg, 0,62 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (359 mg, 0,77 mmol) en cloroformo (7 ml). Se añadió DIEA (560 µl, 3,21 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (171 mg, 0,29 mmol, 46%): LC-MS (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

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

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (171 mg, 0,29 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (66 µl, 2,10 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

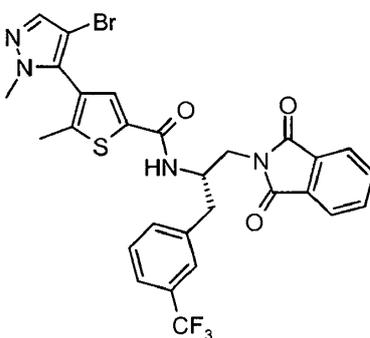
35 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (123 mg, 0,26 mmol, 88%): LC-MS (ES) m/z = 453 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,02 (td, J=8,46, 2,02 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=7,33 Hz, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,14 (s, 3 H) 8,79 - 8,93 (m, 1 H).

Ejemplo 163



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

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



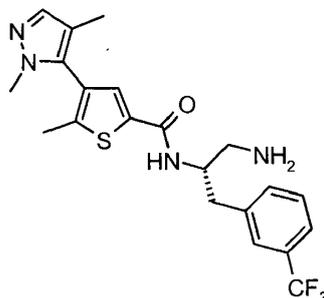
10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (180 mg, 0,60 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 159], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (203 mg, 0,58 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (340 mg, 0,72 mmol) en cloroformo (6 ml). Se añadió DIEA (530 μ l, 3,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (259 mg, 0,41 mmol, 69%): LC-MS (ES) m/z = 633 (M+H)⁺.

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

20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (259 mg, 0,41 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (90 μ l, 2,87 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

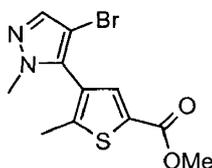
25 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (172 mg, 0,33 mmol, 80%): LC-MS (ES) m/z = 503 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 3,03 (d, J=6,06 Hz, 4 H) 3,71 (d, J=5,81 Hz, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,60 (d, J=6,82 Hz, 1 H) 7,64 - 7,71 (m, 2 H) 7,93 (d, J=12,88 Hz, 1 H) 8,18 (s, 3 H) 8,88 - 8,99 (m, 1 H).

Ejemplo 164



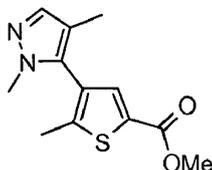
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida

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



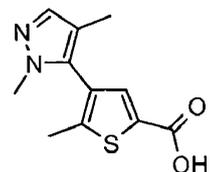
10 Se añadió en porciones NBS (2,03 g, 11,41 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 75 ml que contenía 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,1 g, 8,89 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 10] en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre CHCl₃ y H₂O, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y la mezcla de reacción se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 15 - 40%/Hex), produciendo el compuesto del título (2,57 g, 8,15 mmol, 92%): LC-MS (ES) m/z = 316 (M+H)⁺.

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



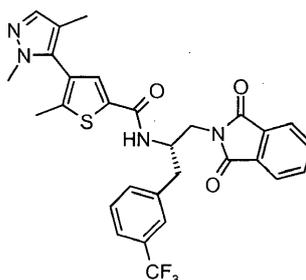
15 A un matraz reactor cerrado herméticamente de 350 ml se le añadieron 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (2,57 g, 8,15 mmol), trimetilboroxina (2,27 ml, 16,31 mmol), K₂CO₃ (3,47 g, 25,1 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (426 mg, 0,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (41 ml). La reacción se calentó a 110°C durante 1 hora. La mezcla se repartió entre CHCl₃/H₂O y la capa orgánica se separó y se secó con Na₂SO₄. El material resultante se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-15%/Hexano), produciendo el compuesto del título (1,3 g, 4,76 mmol, 58%): LC-MS (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

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



25 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,31 g, 5,23 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (25 ml). Se añadió lentamente NaOH 6 N (30 ml, 180 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre CHCl₃ y H₂O y el valor del pH de la capa acuosa se ajustó a pH 3 mediante la adición de HCl 6 N. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró produciendo el compuesto del título (1,3 g, 5,5 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

- 30 d) 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida



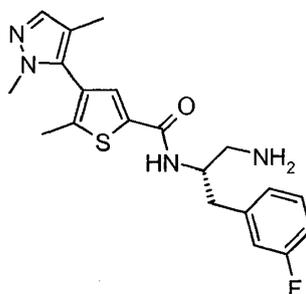
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (170 mg, 0,68 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (256 mg, 0,67 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (387 mg, 0,83 mmol) en cloroformo (7 ml). Se añadió DIEA (600 μ l, 3,44 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (311 mg, 0,55 mmol, 80%): LC-MS (ES) m/z = 567 (M+H)⁺.

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (311 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1,4 ml). Se añadió hidrazina (122 μ l, 3,89 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

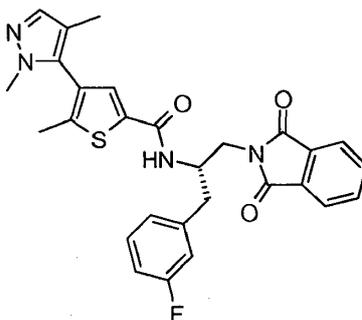
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (234 mg, 0,44 mmol, 79%): LC-MS (ES) m/z = 437 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,87 (s, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 3,03 (d, J=6,82 Hz, 4 H) 3,62 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,20 (s, 3 H) 8,89 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

20 Ejemplo 165



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

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



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (207 mg, 0,83 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 164], 2-((2S)-2-

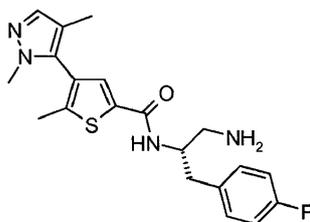
5 amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (279 mg, 0,83 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (469 mg, 1,00 mmol) en cloroformo (8 ml). Se añadió DIEA (730 μ l, 4,18 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (209 mg, 0,36 mmol, 43%): LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

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

10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida (201 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (86 μ l, 2,74 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

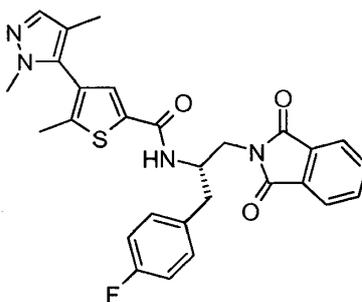
15 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (163 mg, 0,34 mmol, 87%): LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,87 - 3,09 (m, 4 H) 3,17 3,63 (s, 3 H) 4,28 - 4,45 (m, 1 H) 6,97 - 7,06 (m, 1 H) 7,13 (t, J=7,20 Hz, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 8,20 (s, 3 H) 8,88 (d, J=7,58 Hz, 1 H).

Ejemplo 166



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

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



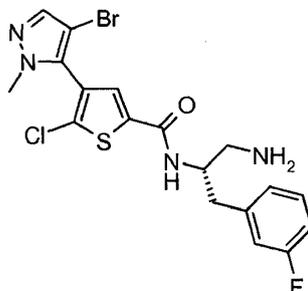
25 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (253 mg, 1,02 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 164], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (335 mg, 1,00 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBMP (574 mg, 1,23 mmol) en cloroformo (10 ml). Se añadió DIEA (930 μ l, 5,32 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (132 mg, 0,25 mmol, 24%): LC-MS (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

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

40 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-[(1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida (132 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (57 μ l, 1,82 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (95:5:0,5 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

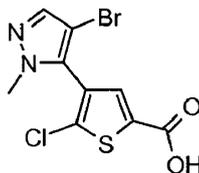
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (104 mg, 0,22 mmol, 84%): LC-MS (ES) m/z = 387 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,84 - 3,11 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 4,24 - 4,39 (m, 1 H) 7,10 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J=8,21, 5,68 Hz, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,18 (s, 3 H) 8,83 (s, 1 H).

5 Ejemplo 167



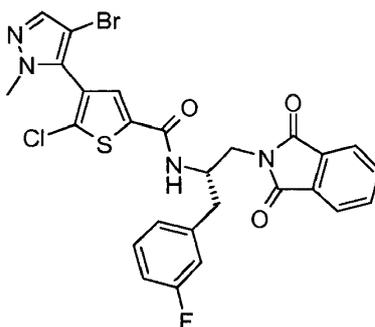
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

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



10 Se añadió en porciones NBS (1,243 g, 6,98 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 150 ml que contenía 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,47 g, 5,73 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 151] en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 h. Después, se añadió NaOH 6 N (20 ml, 120 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h más. La mezcla se repartió entre CHCl₃ y H₂O y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título que se usó sin purificación adicional (385 mg, 1,4 mmol, 30%): LC-MS (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

15 b) 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (204 mg, 0,60 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (215 mg, 0,64 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,7 mmol)] y PyBrop (380 mg, 0,81 mmol) en cloroformo (6 ml). Se añadió DIEA (570 µl, 3,26 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (247 mg, 45%): LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

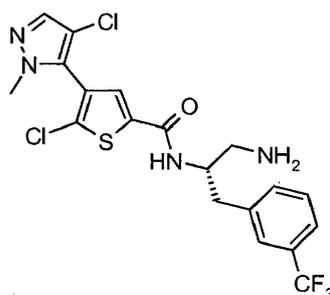
25 c) N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (133 mg, 0,22 mmol) en tetrahidrofurano

(THF) (3 ml) y metanol (1,2 ml). Se añadió hidrazina (50 μ l, 1,59 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

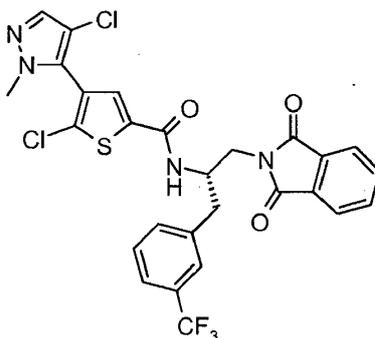
- 5 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et_2O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (145 mg, 0,30 mmol, rendimiento de 66%): LC-MS (ES) $m/z = 473$ $(\text{M}+\text{H})^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,91 - 3,03 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 4,30 - 4,41 (m, 1 H) 7,04 (td, $J=8,53$, 2,15 Hz, 1 H) 7,12 (d, $J=7,07$ Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 8,02 - 8,14 (m, 4 H) 9,06 (s, 1 H).

Ejemplo 168



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

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



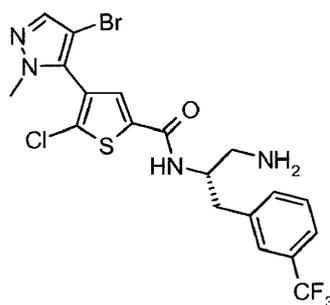
- 15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (264 mg, 0,95 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 96], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (306 mg, 0,80 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (450 mg, 0,96 mmol) en cloroformo (7 ml). Se añadió DIEA (660 μ l, 3,78 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (303 mg, 0,44 mmol, 56%): LC-MS (ES) $m/z = 607$ $(\text{M}+\text{H})^+$.

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

- 25 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-([3-(trifluorometil)fenil]metil)etil)-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,50 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1,5 ml). Se añadió hidrazina (120 μ l, 3,82 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

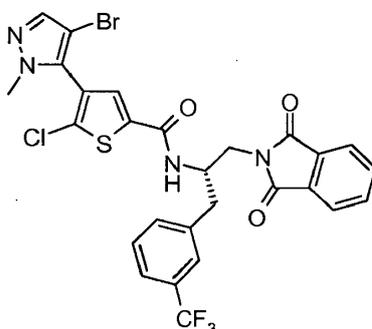
- 30 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et_2O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (177 mg, 0,31 mmol, rendimiento de 61%): LC-MS (ES) $m/z = 479$ $(\text{M}+\text{H})^+$, $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 4,28 - 4,44 (m, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 1 H) 8,10 (s, 4 H) 9,16 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H).

Ejemplo 169



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

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



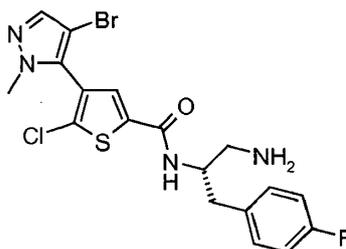
10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (183 mg, 0,54 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (201 mg, 0,52 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol) y PyBrop (298 mg, 0,64 mmol) en cloroformo (5 ml). Se añadió DIEA (470 µl, 2,69 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (246 mg, 0,36 mmol, 69%): LC-MS (ES) m/z = 653 (M+H)⁺.

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

20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (246 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (0,083 ml, 2,64 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

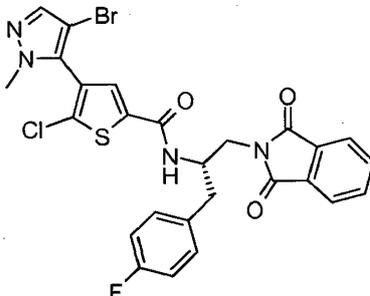
25 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (134 mg, 0,22 mmol, rendimiento de 57%): LC-MS (ES) m/z = 523 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,04 (d, J=4,55 Hz, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 4,29 - 4,43 (m, 1 H) 7,50-7,61 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 8,06 - 8,18 (m, 4 H) 9,17 (s, 1 H).

Ejemplo 170



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

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



5

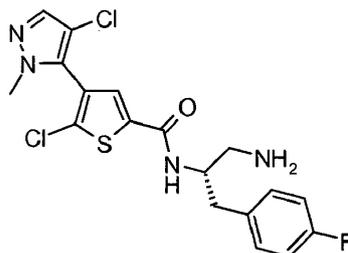
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxílico (340 mg, 1,00 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 167], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (374 mg, 1,12 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se substituyó N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (626 mg, 1,34 mmol) en cloroformo (10 ml). Se añadió DIEA (980 μ l, 5,61 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (229 mg, 0,35 mmol, 31%): LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (229 mg, 0,38 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1,2 ml). Se añadió hidrazina (90 μ l, 2,87 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

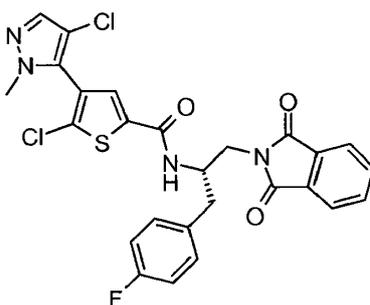
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (99 mg, 0,17 mmol, rendimiento de 45%): LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,90 (d, J=6,82 Hz, 2 H) 2,95 - 3,06 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 4,27 - 4,39 (m, 1 H) 7,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 8,01 - 8,21 (m, 4 H) 9,06 (s, 1 H).

25 Ejemplo 171



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

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



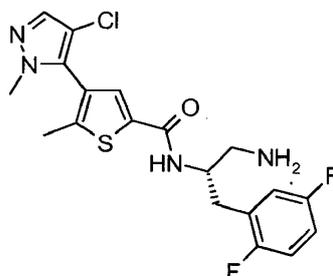
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (320 mg, 1,16 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 168], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (318 mg, 0,95 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6 con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (535 mg, 1,14 mmol) en cloroformo (9,5 ml). Se añadió DIEA (840 μ l, 4,81 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (106 mg, 0,16 mmol, 17%): LC-MS (ES) m/z = 557 (M+H)⁺.

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (106 mg, 0,19 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1,5 ml). Se añadió hidrazina (45 μ l, 1,43 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

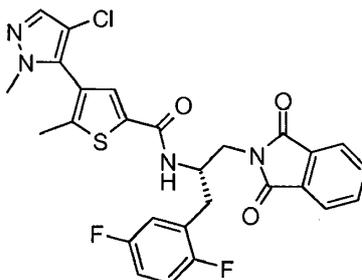
20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (65 mg, 0,12 mmol, rendimiento de 65%): LC-MS (ES) m/z = 429 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,82 - 3,10 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 4,27 - 4,38 (m, 1 H) 7,11 (t, J=8,72 Hz, 2 H) 7,26 - 7,35 (m, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 1 H) 8,10 (s, 4 H) 9,11 (d, J=7,33 Hz, 1 H).

Ejemplo 172



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

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



30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (219 mg, 0,85 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 158], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (290 mg, 0,82 mmol) [preparada de acuerdo con el

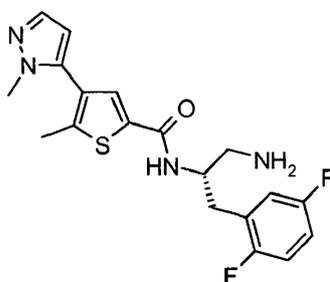
procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se sustituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (481 mg, 1,03 mmol) en cloroformo (8,5 ml). Se añadió DIEA (750 μ l, 4,29 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (246 mg, 0,44 mmol, 52%): LC-MS (ES) m/z = 555 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (246 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (100 μ l, 3,19 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

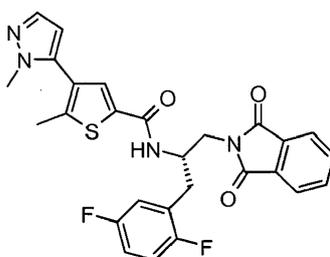
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (147 mg, 0,28 mmol, rendimiento de 64%): LC-MS (ES) m/z = 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,93 - 3,07 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 4,34 - 4,50 (m, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 1 H) 7,19 (td, J=9,03, 4,67 Hz, 2 H) 7,69 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,14 (s, 3 H) 8,87 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 173



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

a) N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (171 mg, 0,77 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 151], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (270 mg, 0,77 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se sustituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (436 mg, 0,93 mmol) en cloroformo (7,5 ml). Se añadió DIEA (680 μ l, 3,89 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (246 mg, 0,44 mmol, 52%): LC-MS (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

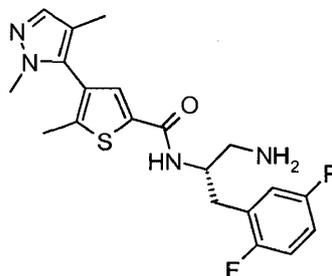
b) N-((1S)-2-amino-1-[(2,5-difluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (243 mg, 0,47 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (0,103 ml, 3,27 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (132 mg, 0,27 mmol, rendimiento de 58%): LC-MS (ES) m/z = 391 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,87 - 3,10 (m, 4 H) 3,78 (s, 3 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 6,35

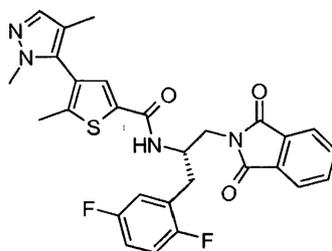
(d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 7,52 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H) 8,88 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 174



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

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



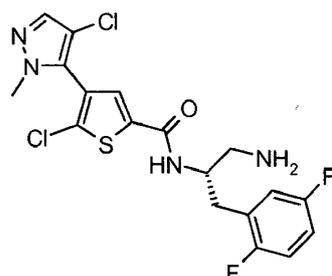
10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxílico (208 mg, 0,88 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 164], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (288 mg, 0,82 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se substituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (503 mg, 1,07 mmol) en cloroformo (8,5 ml). Se añadió DIEA (770 μ l, 4,41 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (292 mg, 0,55 mmol, 62%): LC-MS (ES) m/z = 535 (M+H)⁺.

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

20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida (292 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (120 μ l, 3,82 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

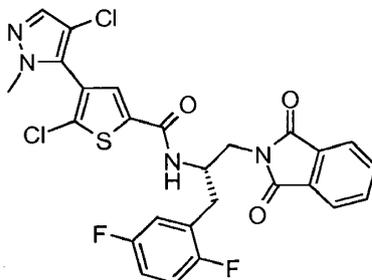
25 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (163 mg, 0,32 mmol, rendimiento de 59%): LC-MS (ES) m/z = 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,88 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,94 - 3,06 (m, 4 H) 3,63 (s, 3 H) 4,35-4,49 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H) 8,83 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 175



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

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



5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (235 mg, 0,85 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 96], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (290 mg, 0,82 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se sustituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (479 mg, 1,02 mmol) en cloroformo (8,5 ml). Se añadió DIEA (742 μ l, 4,25 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (174 mg, 0,30 mmol, 36%): LC-MS (ES) m/z = 575 (M+H)⁺.

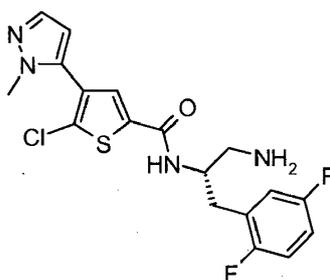
10

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (174 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3,6 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (70 μ l, 2,23 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (115 mg, 0,21 mmol, rendimiento de 70%): LC-MS (ES) m/z = 445 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,88 - 3,09 (m, 4 H) 3,76 (s, 3 H) 4,33 - 4,48 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H) 7,20 (td, J=9,09, 4,55 Hz, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,13 (s, 3 H) 9,14 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

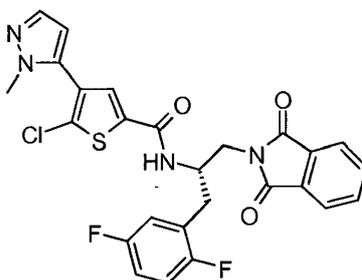
Ejemplo 180



25

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

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



30

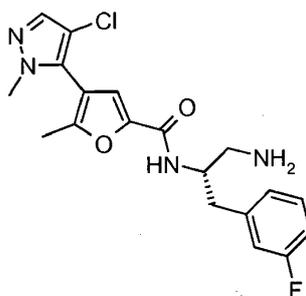
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (147 mg, 0,61 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (216 mg, 0,61 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se sustituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (341,4 mg, 0,73 mmol) en cloroformo (6 ml). Se añadió DIEA (530 μ l, 3,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (233 mg, 0,43 mmol, 71%): LC-MS (ES) m/z = 541 (M+H)⁺.

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

10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-N-[(1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil]-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (233 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (95 μ l, 3,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

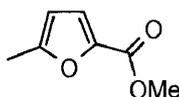
15 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (165 mg, 0,32 mmol, rendimiento de 75%): LC-MS (ES) m/z = 411 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,88 - 3,14 (m, 4 H) 3,85 (s, 3 H) 4,37 - 4,50 (m, 1 H) 6,48 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,09 (t, J=8,34 Hz, 1 H) 7,19 (dt, J=9,09, 4,55 Hz, 1 H) 7,29 (ddd, J=8,84, 5,68, 3,16 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=1,52 Hz, 1 H) 8,22 (s, 3 H) 8,27 (s, 1 H) 9,32 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 184



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

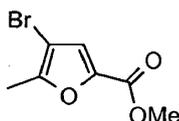
a) 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo



25 A un matraz de fondo redondo de 200 ml con condensador se le añadió ácido 5-metil-2-furanocarboxílico (2,5 g, 19,82 mmol) en metanol (100 ml). Se añadió lentamente H₂SO₄ (10,5 ml, 197 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución saturada de NaHCO₃ a pH neutro seguido de NaOH 5 N a un valor de pH de 10. Se añadió CHCl₃ y la fase orgánica se separó, se secó con Na₂SO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título (2,3 g, 16,3 mmol, 82%): LC-MS (ES) m/z = 141 (M+H)⁺.

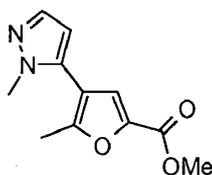
30

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



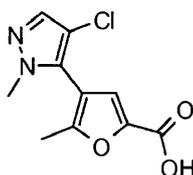
35 A una solución de 5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (2,33 g, 16,29 mmol) y cloruro de aluminio (3,3 g, 24,75 mmol) en cloroformo (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió Br₂ (1,1 ml, 21,35 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en un tubo reactor cerrado herméticamente de 150 ml durante 2 horas. Después de que se completara, la solución se enfrió en un baño de hielo, se añadió H₂O y la reacción se repartió entre CHCl₃/H₂O. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ y después con Na₂S₂O₃. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-20%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (2,13 g, 9,72 mmol, 60%): LC-MS (ES) m/z = 221 (M+H)⁺.

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



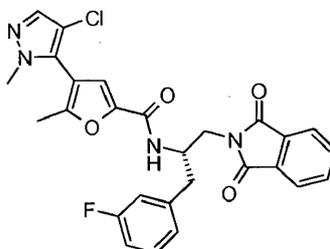
5 A un matraz reactor cerrado herméticamente de 5 ml se le añadieron 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,13 g, 5,16 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (1,31 g, 6,30 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 7], K_3PO_4 (3,87 g, 18,23 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (153 mg, 0,17 mmol) y $P(OMe)_3$ (32 μ l, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (23 ml). La reacción se calentó a 95°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre $CHCl_3/H_2O$. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 , se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-15%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (967 mg, 4,39 mmol, 85%): LC-MS (ES) $m/z = 271$ (M+H)⁺.

d) ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico



10 Se añadió en porciones NCS (709 mg, 5,31 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 150 ml que contenía 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (967 mg, 4,39 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. Se añadió después NaOH 6 N (20 ml, 120 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 2 h más. La mezcla se repartió entre $CHCl_3$ y H_2O y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~3 con HCl 6 N. La capa orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se concentró, produciendo el compuesto del título (1,13 g, 4,41 mmol, cuant.) que se usó sin purificación adicional: LC-MS (ES) $m/z = 241$ (M+H)⁺.

e) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



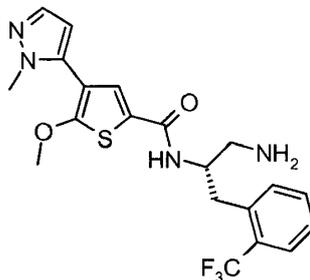
20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (244 mg, 0,95 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (320 mg, 0,95 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se substituyó N-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-(((1,1-dimetiletil)oxi)carbonil)-3-fluoro-L-fenilalanina (5,0 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (533 mg, 1,14 mmol) en cloroformo (9 ml). Se añadió DIEA (830 μ l, 4,75 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (242 mg, 0,465 mmol, 49%): LC-MS (ES) $m/z = 521$ (M+H)⁺.

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

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (238 mg, 0,46 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3,6 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (100 μ l, 3,19 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de $CHCl_3/MeOH/NH_4OH$).

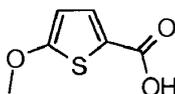
35 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et_2O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (157 mg, 0,32 mmol, rendimiento de 71%): LC-MS (ES) $m/z = 391$ (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,91 - 3,03 (m, 4 H) 3,73 (s, 3 H) 4,36 - 4,49 (m, 1 H) 7,03 (t, $J=7,71$ Hz, 1 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,14 (s, 3 H) 8,65 (d, $J=8,59$ Hz, 1 H).

Ejemplo 185



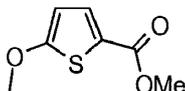
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

5 a) ácido 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico



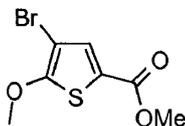
Se añadió lentamente 2-(metiloxi)tiofeno (1,01 g, 8,85 mmol) durante 15 min a un matraz de fondo redondo de 100 ml que contenía nBuLi 2,5 M en hexanos (3,8 ml, 9,50 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (40 ml) a -78°C . Después de calentar a temperatura ambiente y de agitar durante 2 h, la mezcla se enfrió a -35°C y se añadió CO_2 sólido picado. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 3 horas, se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con NH_4Cl (sat.). La mezcla de reacción fría se repartió entre $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$ y la capa acuosa se hizo básica con HCl 6 N. La capa orgánica separada se secó con Na_2SO_4 y se concentró, produciendo el compuesto del título (1,3 g, 8,05 mmol, 91%) que se usó sin purificación adicional: LC-MS (ES) $m/z = 159$ (M+H)⁺.

15 b) 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



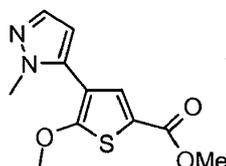
A un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con un condensador se le añadió ácido 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (1,3 g, 8,22 mmol) en metanol (40 ml). Se añadió lentamente H_2SO_4 (5 ml, 94 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a 50°C durante una noche. La mezcla se enfrió a 0°C y se añadió NaHCO_3 sat. a pH neutro seguido de NaOH 5 N a un valor de pH de 10. La mezcla se repartió entre $\text{H}_2\text{O}/\text{CHCl}_3$ y la fase orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 . La solución se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 5-50%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (827 mg, 4,56 mmol, 56%): LC-MS (ES) $m/z = 173$ (M+H)⁺.

25 c) 4-bromo-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo



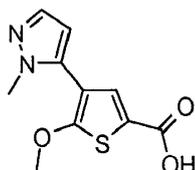
Se añadió en porciones NBS (903 mg, 5,07 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 5 ml que contenía 5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (0,73 g, 4,23 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) (20 ml) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió más cantidad de NBS (249 mg) y después de 1 h a temperatura ambiente el producto se repartió entre CHCl_3 y H_2O . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 0-25%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (825 mg, 3,19 mmol, 75%): LC-MS (ES) $m/z = 252$ (M+H)⁺.

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



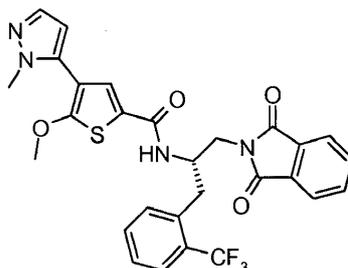
5 A un matraz reactor cerrado herméticamente de 350 ml se le añadieron 4-bromo-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxilato de metilo (772 mg, 3,07 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (773 mg, 3,72 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 7], K₂CO₃ (1,419 g, 10,27 mmol) y Pd(Pt-Bu₃)₂ (103 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml). La reacción se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla se repartió entre CHCl₃/H₂O y la capa acuosa se hizo básica con HCl 6 N. La capa orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El material resultante se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc 0-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (967 mg, 4,39 mmol, 85%): LC-MS (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

e) ácido 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



10 A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (203 mg, 0,805 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml). Se añadió lentamente NaOH 6 N (4 ml, 24,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 70°C. La mezcla se neutralizó mediante la adición de HCl 6 N y se repartió entre CHCl₃ y H₂O. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título (152 mg, 0,64 mmol, 79%), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z = 239 (M+H)⁺.

f) N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

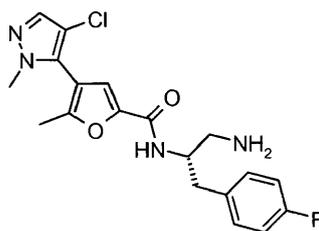


20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (148 mg, 0,62 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (242 mg, 0,63 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y PyBrop (356 mg, 0,76 mmol) en cloroformo (6 ml). Se añadió DIEA (550 µl, 3,15 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (303 mg, 0,51 mmol, 82%): LC-MS (ES) m/z = 569 (M+H)⁺. g) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida

30 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (303 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (110 µl, 3,50 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

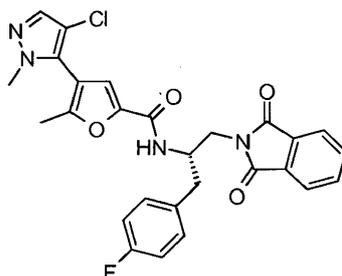
35 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (122 mg, 0,23 mmol, rendimiento de 45%): LC-MS (ES) m/z = 439 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,93 - 3,02 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 3,98 (s, 3 H) 4,41 - 4,53 (m, 1 H) 6,32 (s, 1 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H) 7,68 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,17 (s, 3 H) 8,93 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 186



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

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



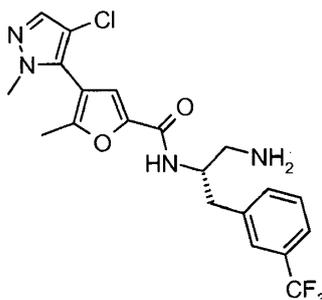
10 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (248 mg, 0,97 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 184], 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (321 mg, 0,96 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se substituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (557 mg, 1,19 mmol) en cloroformo (9,5 ml). Se añadió DIEA (840 µl, 4,81 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (167 mg, 0,26 mmol, 67%): LC-MS (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

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

20 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (144 mg, 0,27 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2,5 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (60 µl, 1,91 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

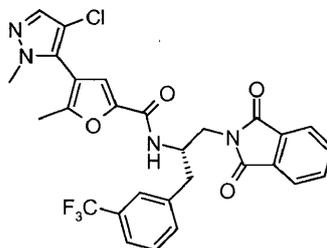
25 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (100 mg, 0,21 mmol, rendimiento de 74%): LC-MS (ES) m/z = 391 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 2,94 - 3,04 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,32 - 4,44 (m, 1 H) 7,12 (t, J=8,59 Hz, 2 H) 7,25 - 7,33 (m, 2 H) 7,35 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 8,07 (s, 3 H) 8,57 (d, J=8,59 Hz, 1 H).

Ejemplo 187



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

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



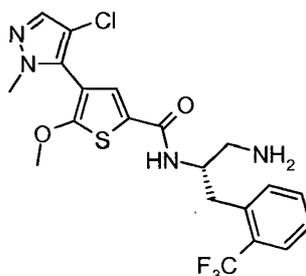
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (230 mg, 0,90 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 184], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (348 mg, 0,90 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (502 mg, 1,07 mmol) en cloroformo (8,5 ml). Se añadió DIEA (790 µl, 4,52 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (247 mg, 0,43 mmol, 48%): LC-MS (ES) m/z = 571 (M+H)⁺.

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (247 mg, 0,433 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (95 µl, 3,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

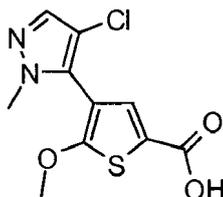
20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (206 mg, 0,38 mmol, rendimiento de 88%): LC-MS (ES) m/z = 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,97 - 3,08 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 4,35 - 4,49 (m, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,54 (dt, J=19,20, 7,20 Hz, 3 H) 7,62 - 7,68 (m, 2 H) 8,14 (s, 3 H) 8,65 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

Ejemplo 188



25 Preparación de N-((1S)-2-amino-1-2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida

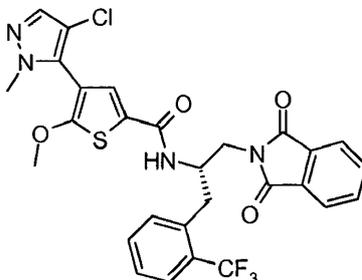
a) ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico



30 Se añadió en porciones NCS (382 mg, 2,80 mmol) a un tubo reactor cerrado herméticamente de 50 ml que contenía 5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (642 mg, 2,54 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 185] en tetrahidrofurano (THF) (12 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió NaOH 6 N (10 ml, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h más a 70°C. La mezcla se repartió entre CHCl₃ y H₂O y la capa acuosa se hizo básica

con HCl 6 N. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, produciendo el compuesto del título (759 mg, 2,51 mmol, 98%) que se usó sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z = 273 (M+H)⁺.

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



5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (85 mg, 0,31 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (119 mg, 0,31 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y PyBrop (180 mg, 0,384 mmol) en cloroformo (3,5 ml). Se añadió DIEA (270 µl, 1,54 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (94 mg, 0,14 mmol, 45%): LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

10

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

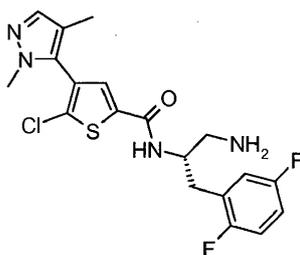
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida (94 mg, 0,16 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (35 µl, 1,12 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

15

El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (27 mg, 0,05 mmol, rendimiento de 31%): LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,93 - 3,14 (m, 4 H) 3,73 (s, 3 H) 4,00 (s, 3 H) 4,41 - 4,54 (m, 1 H) 7,43 (t, J=7,45 Hz, 1 H) 7,57 (ddd, J=14,59, 7,58, 7,39 Hz, 2 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,69 (d, J=7,83 Hz, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H) 8,12 (s, 3 H) 8,80 (d, J=9,09 Hz, 1 H).

20

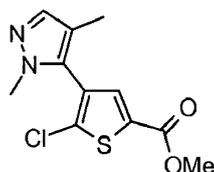
Ejemplo 189



25

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

a) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo

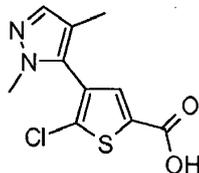


A un matraz reactor cerrado herméticamente de 350 ml se le añadieron 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (409 mg, 1,60 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 95], 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (388 mg, 1,75 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 17], K₂CO₃ (676 mg, 4,89 mmol) y Pd(PtBu₃)₂ (32 mg, 0,06 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1,5 ml). La reacción se calentó a 85°C durante 3 horas. La reacción se repartió entre CHCl₃/H₂O y el valor del pH de la capa

30

acuosa se ajustó a ~3 con HCl 6 N. La capa orgánica separada se secó con Na₂SO₄, se adsorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 10-65%/Hexanos), produciendo el compuesto del título (106 mg, 0,39 mmol,%); LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

b) ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico

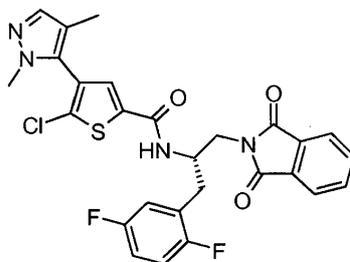


5

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (106 mg, 0,39 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml). Se añadió lentamente NaOH 6 N (2 ml, 12,00 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 70°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se repartió entre CHCl₃ y H₂O y el valor del pH de la capa acuosa se ajustó a ~3 mediante la adición de HCl 6 N. Las capas se separaron, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró, produciendo el compuesto deseado (96 mg, 0,37 mmol, 95%); LC-MS (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

10

c) 5-cloro-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (96 mg, 0,37 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(2,5-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (125 mg, 0,40 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 18 con la excepción de que se sustituyó 2,6-difluoro-L-fenilalanina por 2,5-difluoro-L-fenilalanina (3,02 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (225 mg, 0,48 mmol) en cloroformo (4 ml). Se añadió DIEA (330 µl, 1,89 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (98 mg, 0,13 mmol, 34%); LC-MS (ES) m/z = 535 (M+H)⁺.

20

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

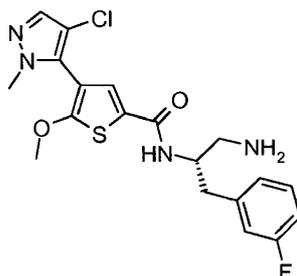
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 5-cloro-N-((1S)-2-(2,5-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (98 mg, 0,18 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (40 µl, 1,27 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

25

El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (52 mg, 0,10 mmol, rendimiento de 56%); LC-MS (ES) m/z = 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,94 (s, 3 H) 2,87 - 3,09 (m, 4 H) 3,69 (s, 3 H) 4,42 (d, J=6,32 Hz, 1 H) 7,10 (ddd, J=12,00, 8,34, 3,41 Hz, 1 H) 7,20 (td, J=9,16, 4,67 Hz, 1 H) 7,27 (ddd, J=8,97, 5,56, 3,16 Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,13 (s, 3 H) 9,13 (d, J=8,84 Hz, 1 H).

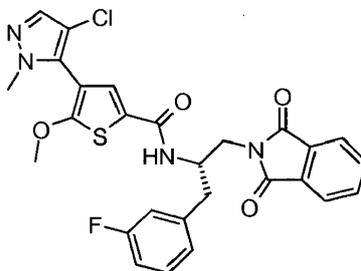
30

Ejemplo 190



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

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



5

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (220 mg, 0,81 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 188], 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (281 mg, 0,84 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-fluoro-L-fenilalanina (5,03 g, 17,8 mmol)] y PyBrop (472 mg, 1,0 mmol) en cloroformo (8 ml). Se añadió DIEA (710 μ l, 4,07 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (281 mg, 0,51 mmol, 63%): LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

10

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

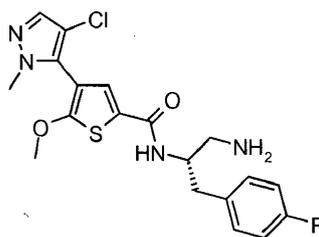
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida (281 mg, 0,51 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4,5 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (120 μ l, 3,82 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

20

El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (145 mg, 0,28 mmol, rendimiento de 55%): LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,86 - 3,04 (m, 4 H) 3,71 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,31 - 4,41 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,11 (d, J=7,58 Hz, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,73 - 7,78 (m, 1 H) 7,98 (s, 3 H) 8,54 (s, 1 H).

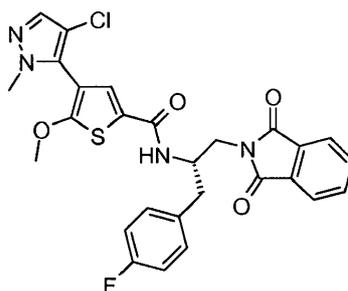
25

Ejemplo 191



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

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



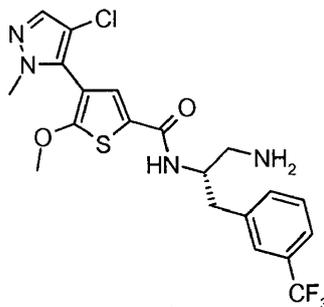
5 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (208 mg, 0,76 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 188], 2-[(2S)-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (257 mg, 0,77 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se sustituyó N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-4-fluoro-L-fenilalanina (4,95 g, 17,5 mmol)] y PyBrop (435 mg, 0,93 mmol) en cloroformo (7,6 ml). Se añadió DIEA (670 μ l, 3,84 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (238 mg, 0,43 mmol, 56%): LC-MS (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

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

15 A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida (238 mg, 0,43 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (4 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (95 μ l, 3,03 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

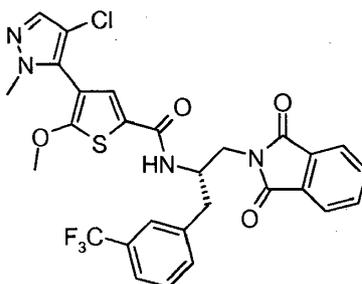
20 El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (113 mg, 0,22 mmol, rendimiento de 50%): LC-MS (ES) m/z = 423 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 4,02 (s, 3 H) 4,26 - 4,37 (m, 1 H) 7,11 (t, J=8,46 Hz, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 7,69 - 7,84 (m, 1 H) 7,95 (s, 3 H) 8,45 - 8,52 (m, 1 H).

Ejemplo 192



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

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



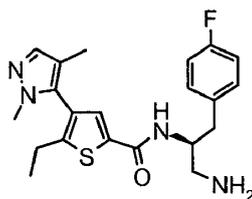
A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxílico (210 mg, 0,77 mmol) [preparado de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 188], 2-((2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (294 mg, 0,764 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6, con la excepción de que se sustituyó N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-2-(trifluorometil)-L-fenilalanina por N-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-(trifluorometil)-L-fenilalanina (4,98 g, 15,0 mmol)] y PyBrop (442 mg, 0,94 mmol) en cloroformo (7,6 ml). Se añadió DIEA (670 μ l, 3,84 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 25 - 70%/Hex), produciendo el compuesto del título (238 mg, 0,43 mmol, 56%): LC-MS (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

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

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida (203 mg, 0,34 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (3 ml) y metanol (1 ml). Se añadió hidrazina (80 μ l, 2,55 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (90:10:1 de CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

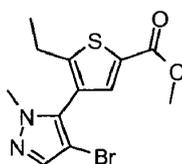
El compuesto neutro se disolvió en MeOH (2 ml), se trató con un exceso de HCl 2 M en Et₂O y se concentró, produciendo la sal HCl del compuesto del título (86 mg, 0,15 mmol, rendimiento de 44%): LC-MS (ES) m/z = 473 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,92 - 3,08 (m, 4 H) 3,70 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 4,30 - 4,42 (m, 1 H) 7,50 - 7,60 (m, 3 H) 7,61 - 7,66 (m, 2 H) 7,73 - 7,81 (m, 1 H) 8,00 (s, 3 H) 8,52 - 8,68 (m, 1H).

Experimento 218



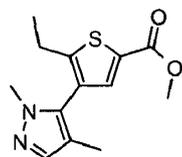
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida

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



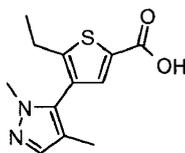
A una solución de 5-etil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (600 mg, 2,40 mmol) [preparado de acuerdo con el Ejemplo 98] en tetrahidrofurano (THF) (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (512 mg, 2,88 mmol). La mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 70°C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó con gel de sílice usando un gradiente al 0-5% de (acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 330 (M+H)⁺.

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



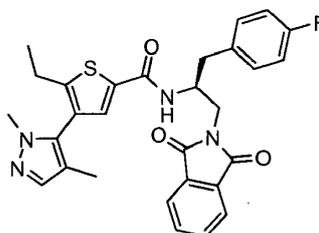
Una solución de 4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (635 mg, 1,93 mmol), carbonato potásico (1,33 g, 9,64 mmol), PdCl₂(dppf) (141 mg, 0,19 mmol) y trimetilboroxina (0,54 ml, 3,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se agitó a 110°C en un tubo cerrado herméticamente durante 2 h. Esta mezcla de reacción se concentró y se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 10-50% en hexanos), produciendo el compuesto del título (488 mg, 96%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 265 (M+H)⁺.

c) ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico



Una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxilato de metilo (488 mg, 1,85 mmol) en hidróxido sódico 6 N (3,08 ml, 18,5 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de una espuma amarilla (448 mg, 1,79 mmol, rendimiento de 96%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 251 (M+H)⁺.

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

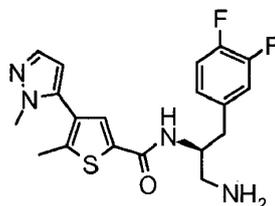


A una solución de ácido 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxílico (250 mg, 1,0 mmol), 2-((2S)-2-amino-3-[4-(fluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (313 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y diisopropiletilamina (0,52 ml, 3 mmol) en DCM a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (746 mg, 1,6 mmol). La solución se agitó a 25°C durante 12 h y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-70% en hexanos), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (490 mg, 0,92 mmol, rendimiento de 92%) en forma de una espuma amarilla: LCMS (ES) m/e 531 (M+H)⁺.

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

A una solución de 4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-etil-2-tiofenocarboxamida (400 mg, 0,75 mmol) en metanol (8 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,12 ml, 3,77 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se transfirió a la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS (ES) m/z 401 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,28 (t, J = 7,58 Hz, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,75 (m, 2 H) 3,02 (d, J = 6,32 Hz, 2 H) 3,22 (s a, 2 H) 3,92 (d, J = 2,27 Hz, 3 H) 4,53 (s a, 1 H) 7,02 (t, J = 8,59 Hz, 2 H) 7,34 (m, 2H), 7,80 (s, 1 H) 8,13 - 8,25 (m, 1 H).

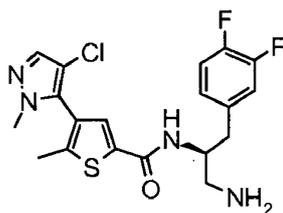
Ejemplo 219



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

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 103, con la excepción de que se sustituyó 2-((2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 391 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,44 (s, 3 H) 2,91 - 3,02 (m, 2 H) 3,16 (d, J=10,11 Hz, 1 H) 3,24 (dd, J=13,14, 3,54 Hz, 1 H) 3,82 (s, 3 H) 4,50 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 6,44 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,15-7,25 (m, 2H), 7,67-7,70 (m, 2 H).

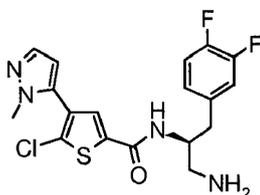
Ejemplo 220



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

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 102, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 425 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 2,95 - 3,03 (m, 2 H) 3,23 - 3,26 (m, 2 H) 3,76 (br, s, 3H) 4,96 - 4,52 (m, 1 H), 7,07 - 7,15 (m, 2H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,55 - 7,77 (m, 2H).

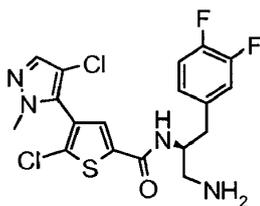
10 Ejemplo 221



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

- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 104, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 411 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 3,02 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 3,24 (d, J = 6,82 Hz, 2 H) 4,01 (d, J = 7,58 Hz, 3 H) 4,52 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 6,78 (d, J = 11,87 Hz, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 1 H) 7,26 - 7,28 (m, 1 H) 7,94 - 8,08 (m, 2 H).

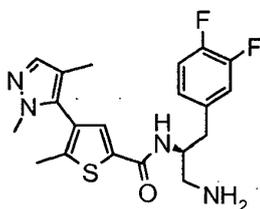
20 Ejemplo 222



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

- 25 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de referencia 106, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-ciclohexilpropil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 446 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,22 - 3,23 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,52 (s ancho, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,27 - 7,26 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 7,83 (s ancho, 1H).

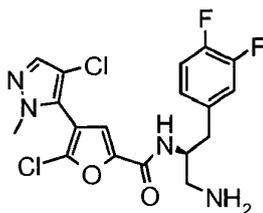
30 Ejemplo 223



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

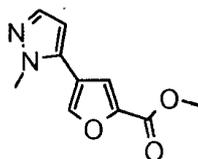
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 99, con la excepción de que se sustituyó 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-((2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (332 mg, 1,05 mmol) [preparada de acuerdo con la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 405 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,09 (s, 15 H) 2,42 (s, 3 H) 3,04 (d, J=7,07 Hz, 2 H) 3,27 (d, J=4,80 Hz, 2 H) 3,88 - 4,01 (m, 3H) 4,54 (s ancho, 1 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,29 (d, J=7,58 Hz, 1 H) 7,92 (s ancho, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 1 H).

Ejemplo 224



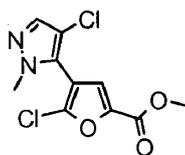
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

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



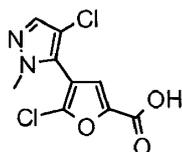
Una solución de 4-bromo-2-furanocarboxilato de metilo (470 mg, 2,29 mmol), carbonato potásico (1584 mg, 11,46 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (525 mg, 2,52 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y bis-(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (58,6 mg, 0,12 mmol) en 1,4-dioxano (9,55 ml) y agua (1,9 ml) se agitó a 80°C. Después de 1 h, la solución se repartió entre H₂O y DCM y la fase acuosa se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna (EtOAc al 30% en hexanos), produciendo el compuesto del título (124 mg, 0,60 mmol, rendimiento de 26%) en forma de un polvo de color blanco: LCMS (ES) m/e 206 (M+H)⁺.

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



Una solución de 4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (412 mg, 2,0 mmol) y N-clorosuccinimida (267 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) se calentó a 75°C durante 30 minutos. Se añadió otra extracción de N-clorosuccinimida (267 mg, 2,0 mmol). Después de 1 h, la mezcla se concentró y se purificó usando gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 0-55%/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (225 mg, 0,82 mmol, rendimiento de 71%): LCMS (ES) m/e 276 (M+H)⁺.

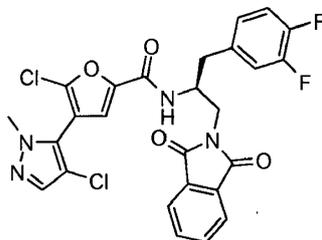
c) ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



Una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (224 mg, 0,82 mmol) en hidróxido sódico 6 N (1,36 ml, 8,2 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml) se agitó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente durante 1 h. La solución resultante se enfrió y después se repartió entre H₂O y DCM. La fase acuosa se ajustó a un valor de pH de ~4 y después se lavó varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas

combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron, produciendo el compuesto del título (201 mg, 0,77 mmol, rendimiento de 94%) en forma de un aceite de color amarillo: LCMS (ES) m/e 262 (M+H)⁺.

d) 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-furanocarboxamida



5

A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxylic acid (200 mg, 0,77 mmol)[prepared according to the procedure of Preparation 6], 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindole-1,3(2H)-dione (254 mg, 0,80 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0,40 ml, 2,30 mmol) in DCM (10 ml) was added bromo-trispirrolidino-phosphonium hexafluorophosphate (536 mg, 1,15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se concentró y se purificó con una columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de (acetato de etilo al 0-50%/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (304 mg, 0,54 mmol, rendimiento de 71%): LCMS (ES) m/e 560 (M+H)⁺.

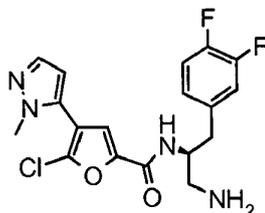
10

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

A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-furanocarboxamida (304 mg, 0,54 mmol) en metanol (5 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,08 ml, 2,7 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo: LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,91 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,57 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,12 (s a, 1 H) 7,18-7,28 (m., 2 H) 7,36-7,39 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H).

20

Ejemplo 225

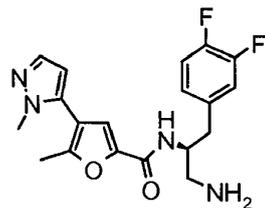


Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 127, con la excepción de que se substituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (147 mg, 0,46 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 395 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,90 - 3,06 (m, 2 H) 3,18-3,24 (m, 2 H) 3,98 (d, J=17,68 Hz, 3 H) 4,52 - 4,64 (m, 1 H) 6,67 (d, J=1,77 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=10,11, 8,59 Hz, 2 H) 7,26 (td, J=9,73, 2,27 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=19,96 Hz, 1 H) 7,93 (s ancho, 1 H).

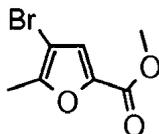
30

Ejemplo 226



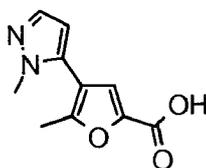
Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

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



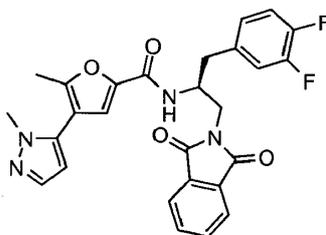
5 Se combinaron 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (3,7 g, 13,03 mmol) [preparado de acuerdo con el Ejemplo 127] y trans-diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,46 g, 0,65 mmol) en THF (50 ml) para dar una suspensión de color amarillo. Se añadió gota a gota una solución en THF de cloruro de metilcinc (11,40 ml, 22,81 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la solución se concentró y se purificó usando gel de sílice y eluyendo con acetato de etilo al 0-30%/hexano para generar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,45 g, 6,61 mmol, rendimiento de 51%): LC-MS (ES) m/z 220 (M+H)⁺.

b) ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico



10 A una solución de 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (500 mg, 2,28 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (950 mg, 4,57 mmol) [preparado de acuerdo con la Preparación 7] y carbonato potásico (315 mg, 2,28 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (117 mg, 0,23 mmol). La mezcla se calentó a 80°C y después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se concentró y se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (8,0 ml). La solución se trató con una solución acuosa 6 N de hidróxido sódico (3,80 ml, 22,83 mmol) y se calentó a 75°C. Después de 15 h, la mezcla de reacción se concentró y se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se acidificó a un valor de pH de ~3 con una solución acuosa 2 N de HCl y se extrajo varias veces con DCM. Las fracciones orgánicas se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (401 mg, 1,95 mmol, rendimiento de 85%): LC-MS (ES) m/z 207 (M+H)⁺.

c) N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

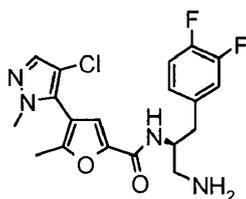


25 A una solución de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (200 mg, 0,97 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(2,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (322 mg, 1,02 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y N,N-diisopropiletilamina (0,51 ml, 2,91 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (678 mg, 1,46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se concentró y se purificó usando gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50%/hexano para producir el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (181 mg, 0,36 mmol, rendimiento de 37%): LCMS (ES) m/e 505 (M+H)⁺.

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

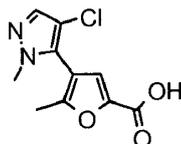
35 A una solución de N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida (176 mg, 0,35 mmol) en metanol (5 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,22 ml, 0,7 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 430 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,91 - 3,05 (m, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,57 (d, J = 9,60 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,18-7,28 (m., 2 H) 7,36-7,39 (m, 1 H) 7,58 (s, 1 H)

40 Ejemplo 227



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

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

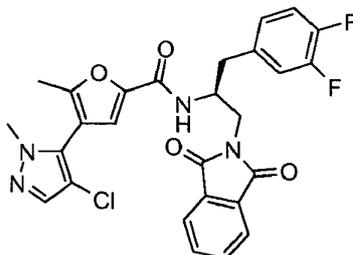


5

A una solución de ácido 5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxílico (150 mg, 0,73 mmol) [preparado en el Ejemplo 126] en THF (10 ml) se le añadió N-clorosuccinimida (97 mg, 0,73 mmol). Después de agitar a 70°C durante 20 h en un tubo cerrado herméticamente, la mezcla se repartió entre H₂O y DCM y el valor del pH de la fase acuosa se ajustó a ~4. La fase acuosa se lavó varias veces con DCM y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanquecino (152 mg, 0,63 mmol, rendimiento de 87%); LC-MS (ES) m/z 241 (M+H)⁺.

10

b) 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



15 A una solución de ácido 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxílico (150 mg, 0,62 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (207 mg, 0,65 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6] y N,N-diisopropil etil amina (0,33 ml, 1,87 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio (436 mg, 0,94 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 h, la mezcla se concentró y se purificó usando gel de sílice y eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 0-50%/hexano para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanquecino (200 mg, 0,35 mmol, rendimiento de 57%); LC-MS (ES) m/z 539 (M+H)⁺.

20

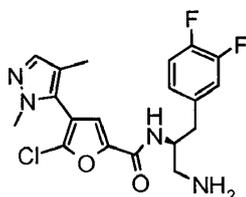
c) N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

A una solución de 4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (210 mg, 0,39 mmol) en metanol (5 ml) a 25°C se le añadió gota a gota hidrazina (0,02 ml, 0,78 mmol). Después de 12 h, la solución se concentró, se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía en columna (MeOH al 5% en DCM (NH₄OH al 1%)). La base libre se convirtió en la sal HCl mediante la adición al residuo de un exceso de HCl 4 M en dioxano (1 ml) en MeOH (2 ml), produciendo la sal HCl del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 409(M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,98 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 3,01 (d, J=5,56 Hz, 1 H) 3,23 (dd, J=13,01, 8,97 Hz, 2 H) 3,73 - 3,83 (m, 3 H) 4,56 (d, J=9,35 Hz, 1 H) 7,17 (s, 1 H) 7,18 - 7,32 (m, 3 H) 7,57 (s, 1 H).

25

30

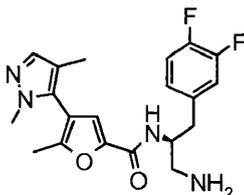
Ejemplo 228



Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida

5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 118, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (253 mg, 0,8 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 409 (M+H)⁺, ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,05 - 2,15 (m, 3H) 2,91 - 3,07 (m, 2 H) 3,16 - 3,26 m., 2 H) 3,91 (s a, 3 H) 4,57 - 4,59 (m., 1 H) 7,09 - 7,31 (m, 3 H) 7,51 (s a, 1 H) 8,07 (s a, 1 H)

Ejemplo 229

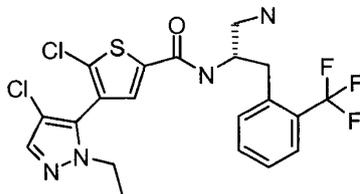


10 Preparación de N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida

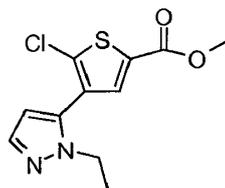
15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color amarillo de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 119, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (302 mg, 0,95 mmol) [preparada de acuerdo con el procedimiento de la Preparación 6]: LC-MS (ES) m/z 389 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2,04 - 2,15 (m, 3 H) 2,35 - 2,47 (m, 3 H) 2,99 - 3,02 (m., 2 H) 3,18 - 3,24 (m, 2 H) 3,86 - 3,96 (m, 3 H) 4,56 - 4,62 (m, 1 H) 7,16 - 7,26 (m, 4 H) 8,07 (s, 1 H).

Ejemplo 235

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

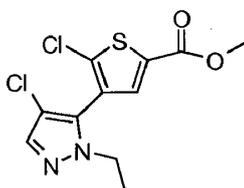


a) 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



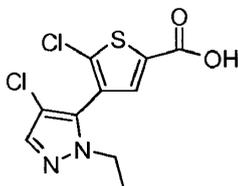
25 A una solución de 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (300 mg, 1,17 mmol) en THF (2 ml) se le añadieron Na₂CO₃ (2 M, 1,76 ml, 3,52 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (86, 0,117 mmol) y 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (313 mg, 1,41 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente en una atmósfera de N₂. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice (EtOAc/Hex, 20-50%) para producir el compuesto del título (0,272 g, 82%) en forma de un jarabe de color amarillo claro: LC-MS (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

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



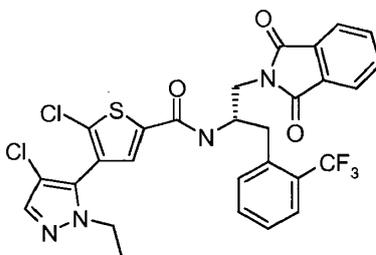
Se calentaron 5-cloro-4-[(1Z)-1-(1-etil-2-metilidenhidrazino)-1-propen-1-il]-2-tiofenocarboxilato de metilo (260 mg, 0,96 mmol) y 1-cloro-2,5-pirrolidinadiona (154 mg, 1,15 mmol) en THF (4 ml) a 70°C en una atmósfera de N₂ durante 2 h, se concentraron y se purificaron sobre sílice (EtOAc/Hex, 10-30%) para producir el compuesto del título (0,281 g, 83%) en forma de un jarabe: LC-MS (ES) m/z = 305 (M+H)⁺.

- 5 c) ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



10 A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (260 mg, 0,85 mmol) en THF/H₂O (4 ml/1 ml) se le añadió KOH (478 mg, 8,52 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 58°C durante 4 h. Después de que la mezcla se concentrara y se diluyera con H₂O, el valor del pH se ajustó a 3. La mezcla se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas recogidas se concentraron al vacío para dar un ácido bruto, que se usó directamente sin purificación adicional.

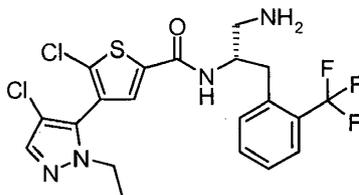
- d) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



15 A una solución de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (~0,85 mmol) en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio (PyBrOP) (477 mg, 1,02 mmol), seguido de la adición de DIPEA (0,744 ml, 4,26 mmol). Después de agitar durante 10 min, a la solución anterior se le añadió diamina 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (356 mg, 1,02 mmol). Después de 2 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (0,416 g, 79%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 621 (M+H)⁺.

20 Después de 2 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (0,416 g, 79%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 621 (M+H)⁺.

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

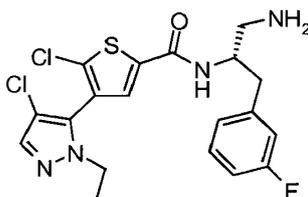


25 Se disolvió 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (410 mg, 0,66 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se trató con NH₂NH₂ (1,04 ml, 33 mmol). La reacción se agitó durante 5 h a TA, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) para producir la sal bis-TFA del compuesto del título. La sal bis-TFA se disolvió en agua y se neutralizó con hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con DCM (5 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una base libre del compuesto del título, que se disolvió en MeOH (2 ml), y se trató con HCl (4 M en dioxano, 1,6 ml). Después de agitar durante una noche, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (160 mg, 42%) en forma de una sal di-HCl: LC-MS: m/z = 491 (M+H)⁺, ¹HNMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9,34 (J = 8,8 Hz, 1 H), 8,38-8,03 (m, 3H), 7,77 (s, 1 H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,42(dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 4H), y 1,29 (m, 3H).

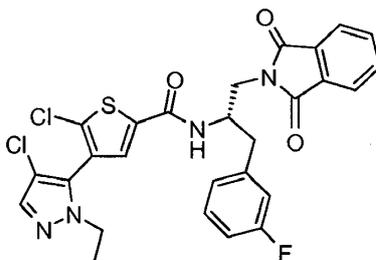
30 Después de agitar durante una noche, la solución de reacción se concentró para dar el compuesto del título (160 mg, 42%) en forma de una sal di-HCl: LC-MS: m/z = 491 (M+H)⁺, ¹HNMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9,34 (J = 8,8 Hz, 1 H), 8,38-8,03 (m, 3H), 7,77 (s, 1 H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,53 (dd, J = 7,3, 7,3 Hz, 1 H), 7,42(dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,13-4,00 (m, 2H), 3,17-2,90 (m, 4H), y 1,29 (m, 3H).

Ejemplo 236

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

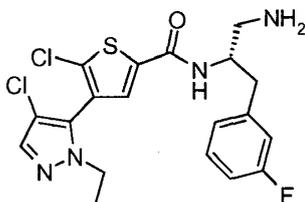


a) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiufenocarboxamida



5 A una solución de ácido 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiufenocarboxílico (180 mg, 0,618 mmol) [del Ejemplo 235(c)] en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción PyBrOP, seguido de la adición de DIPEA (0,54 ml, 3,09 mmol). Después de agitar durante 10 min, a la solución anterior se le añadió en una porción 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (203 mg, 0,68 mmol). Después de agitar durante 2 h, la solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20-50%/Hexano), produciendo el
10 compuesto del título (285 mg, 77%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z = 571 (M+H)⁺.

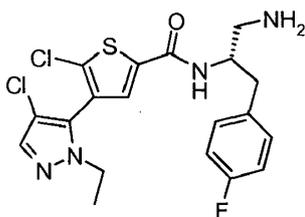
b) N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiufenocarboxamida



A TA, se añadió NH₂NH₂ (0,15 ml, 4,78 mmol) a 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiufenocarboxamida (280 mg, 0,49 mmol) en MeOH (5 ml).
15 Después de 10 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se disolvió en DCM (15 ml), y se lavó con H₂O (10 ml x 3). A la solución en DCM se le añadió HCl (12 N, 1,0 ml). Después de 1 h, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (10 ml x 3). El agua se retiró a alto vacío para dar el compuesto del título (179 mg, 67,5%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z = 441 (M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,72-7,67 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,35-7,29 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,00-6,96 (m, 1 H), 4,53 (m, 1 H), 4,14-3,97 (m, 2H),
20 3,37-3,15 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 2H), y 1,33 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 237

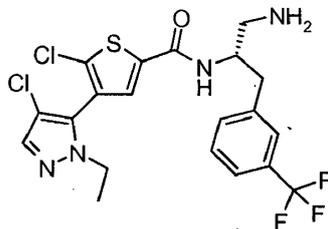
N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiufenocarboxamida



El compuesto del título (190 mg, 70%) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 236, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (231 mg, 0,77 mmol):
25 LC-MS (ES) m/z 441(M+H)⁺, ¹H NMR (d₄-MeOD, 400 MHz, sin calibración del desplazamiento químico del pico de disolvente MeOD) δ ppm 6,09 (s, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,78-5,75 (m, 2H), 5,53-5,48 (m, 2H), 2,96 (m, 1 H), 2,51 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 1 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 1,49-1,38 (m, 2H), y -0,21 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 238

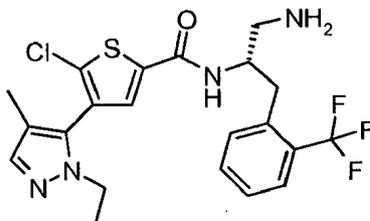
N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



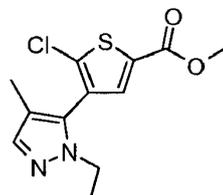
- 5 El compuesto del título (228 mg, 58,2%) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 236, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (156 mg, 0,45 mmol): LC-MS (ES) m/z 491(M+H)⁺, ¹H NMR (d4-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,66-7,49 (m, 6H), 4,60-4,47 (m, 1 H), 4,09-4,01 (m, 2H), 3,36-3,18 (m, 2H), 3,16-3,01 (m, 2H), y 1,33(t, J=7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 245

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

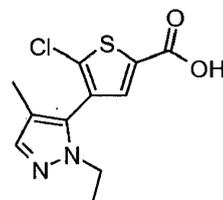


- a) 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



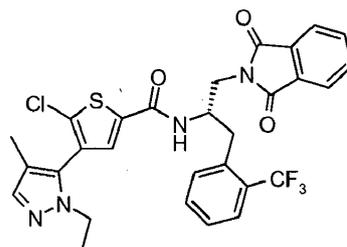
- 15 Una mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (230 mg, 0,9 mmol), 1-etil-4-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (425 mg, 1,8 mmol), PdCl₂(dppf) (65,9 mg, 0,09 mmol) y carbonato sódico (ac. 2 N, 1,35 ml, 2,7 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 5 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice (EtOAc/Hex, 40-60%) para producir el compuesto del título (241 mg, 92%) en forma de un sólido de color amarillo claro: LC-MS (ES) m/z = 285 (M+H)⁺.

- b) ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



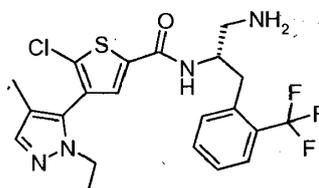
- 20 A una solución de 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (260 mg, 0,90 mmol) en THF/H₂O (2 ml/2 ml) se le añadió KOH (201 mg, 3,6 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 4 h. Después de que la mezcla se concentrara y se diluyera con H₂O, el valor del pH se ajustó a 3. La mezcla se extrajo con DCM (5 ml x 3). Las capas orgánicas recogidas se concentraron al vacío para dar el ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico bruto, que se usó directamente sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

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



Al ácido anterior en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidinofosfonio (PyBrOP) (542 mg, 1,16 mmol), seguido de la adición de DIPEA (0,16 ml, 0,90 mmol). Después de 10 min, se añadió en una porción 2-((2S)-2-amino-3-[2-(trifluorometil)fenil]propil)-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (312 mg, 0,90 mmol). Después de 2 h, la solución de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (278 mg, 49% en dos etapas) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 601 (M+H)⁺.

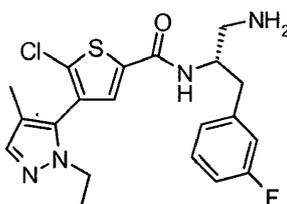
d) N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



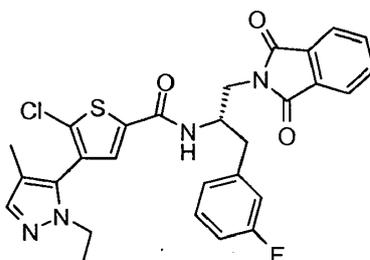
Se disolvió 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (255 mg, 0,42 mmol) en MeOH (2 ml) y la mezcla se trató con NH₂NH₂ (0,13 ml, 4,2 mmol). La reacción se agitó durante 5 h, se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) para producir la sal bis-TFA del compuesto del título. La sal bis-TFA se disolvió en agua y se añadió hidróxido de amonio. La mezcla se extrajo con DCM (5 ml x 3), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar una base libre del compuesto del título. El compuesto de la base libre se disolvió en MeOH (1 ml) y se trató con HCl (4 M en dioxano, 2,1 ml). Después de agitar durante una noche, la mezcla se concentró para dar 120 mg del compuesto del título (120 mg, 49%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 471 (M+H)⁺, ¹H NMR (d4-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,91 (s a, 2h), 7,71 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 4,65 (m, 1H), 4,21(m, 2H), 3,37-3,14 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), y 1,40 (m, 3H).

Ejemplo 246

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



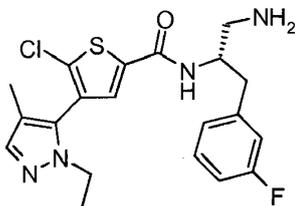
a) 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



A una solución de ácido 5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (130 mg, 0,48 mmol) [del Ejemplo 245(b)] en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción PyBrOP (250 mg, 0,54 mmol), seguido de la adición de DIPEA (0,7 ml, 4,01 mmol). Después de 10 min, a la solución anterior se le añadió 2-((2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (150 mg, 0,50 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se

concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 20-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (210 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS m/z (ES) 551 (M+H)⁺.

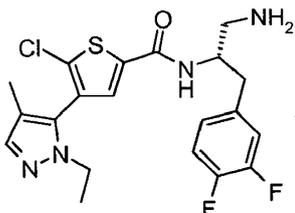
b) N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



- 5 A TA, se añadió NH₂NH₂ (0,1 ml, 3,19 mmol) a 5-cloro-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (201 mg, 0,36 mmol) en MeOH (3 ml). Después de 10 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (10 ml) y se lavó con H₂O (10 ml x 3). A la solución en DCM se le añadió HCl (al 36%, 2 ml). Después de 1 h, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (10 ml x 3). El agua se retiró a alto vacío para dar el compuesto del título (101 mg, 53%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 421 (M+H)⁺, ¹HNMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9,02 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 8,08 (s, 2H), 7,97 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 7,15-7,09 (m, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 4,35 (m, 1 H), 3,95 (m, 2H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), y 1,92 (s, 3H), y 1,24 (t, J = 6,6 Hz, 3H).

Ejemplo 247

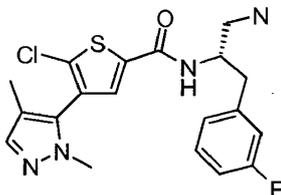
N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



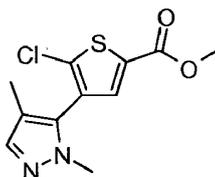
- 15 El compuesto del título (95 mg, 50,2%) se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 246, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (152 mg, 0,48 mmol): LC-MS (ES) m/z 439 (M+H)⁺, ¹HNMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ ppm 9,10 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,13 (s, 2H), 8,03 (s, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,39-7,30 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1 H), 4,33 (m, 1 H), 3,95 (m, 2H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,96-2,88 (m, 2H), 1,92, y 1,24 (t, J = 6,3 Hz, 3H).

Ejemplo 249

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



- 25 a) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo



Método A:

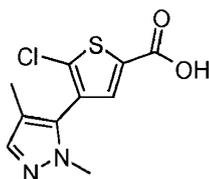
- 30 A una solución de 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (500 mg, 1,96 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron Na₂CO₃ acuoso (2 N, 3 ml, 6,0 mmol), PdCl₂(dppf) (143 mg, 0,196 mmol) y 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (522 mg, 2,35 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 78°C en un

tubo cerrado herméticamente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó sobre sílice (EtOAc/Hex, 10-20%) para producir el compuesto del título (410 mg, 77%) en forma de un sólido de color castaño: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

Método B:

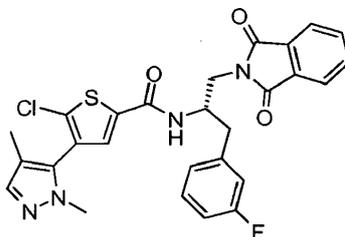
- 5 A un matraz cerrado herméticamente de 250 ml se le añadieron 1,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (10,43 g, 47,0 mmol), carbonato potásico (16,23 g, 117 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (10 g, 39,1 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (1,6 g, 3,13 mmol) en 1,4-dioxano (120 ml) y H₂O (20 ml). Después de agitar durante 90 min a 70°C, la solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (hexanos/EtOAc, 10-30%) para dar el compuesto del título (7,6 g, 72%) en forma de un sólido de color castaño: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

b) ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico



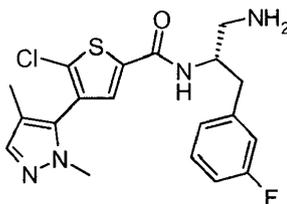
- 15 A una solución de 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (7,6 g, 28,1 mmol) en THF/H₂O (30 ml/5 ml) se le añadió KOH (4,72 g, 84 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 1 h. Después de que la mezcla se concentrara y se diluyera con H₂O, el valor del pH se ajustó a 3. La mezcla se extrajo con DCM (50 ml x 3). Las capas orgánicas recogidas se concentraron al vacío para dar el ácido bruto (6,8 g, 94%), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional: LCMS (ES) m/z 257 (M+H)⁺.

- 20 c) 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida



- 25 A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron ácido 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxílico (6,8 g, 26,5 mmol), 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (8,69 g, 29,1 mmol), N,N-diisopropil etilamina (14 ml, 80 mmol) y Pybrop (18,52 g, 39,7 mmol) en diclorometano (DCM) (100 ml). Después de agitar a TA durante 1 h, la solución de reacción se lavó con H₂O (2 x 100 ml) y la capa orgánica se secó Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con (EtOAc/hexanos, 1:1) para dar el compuesto del título (6,1 g, 42,9%) en forma de un sólido de color blanco: LCMS (ES) m/z 537 (M+H)⁺.

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



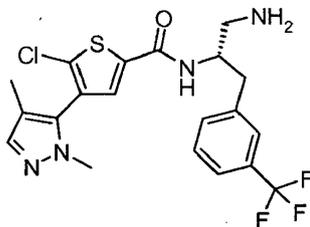
- 30 A TA, se añadió NH₂NH₂ (4 ml, 127 mmol) a 5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (5,2 g, 9,68 mmol) en MeOH (30 ml). Después de 10 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (200 ml) y se lavó con H₂O (50 ml x 5).

- 35 A la solución en DCM anterior se le añadió HCl (al 36%, 50 ml, 600 mmol). Después de 1 h, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (50 ml x 5). El agua se retiró a alto vacío para dar el compuesto del título (3,8 g, 79%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 8,75 (d, J = 8,8

H_z, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,85 (m, 1 H), 7,34-7,29 (m, 1 H), 7,15-7,09 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,26-3,18 (m, 2H), 3,09-2,98 (m, 2H), y 2,08 (s, 3H).

Ejemplo 250

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



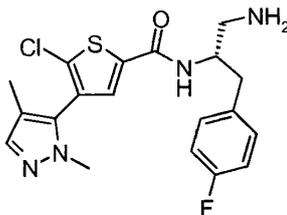
5

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (180 mg, 68%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 249, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-[3-(trifluorometil)fenil]propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (209 mg, 0,6 mmol): LC-MS (ES) m/z 457 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,55-7,48 (m, 2H), 4,55 (m, 1), 3,89 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 2H), y 2,08 (s, 3H).

10

Ejemplo 251

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

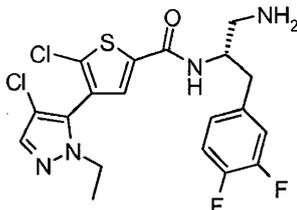


15

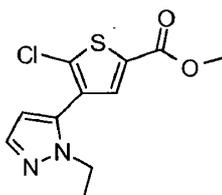
El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco (95 mg, 39%) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 249, con la excepción de que se sustituyó 2-[(2S)-2-amino-3-(3-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona por 2-[(2S)-2-amino-3-(4-fluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (584 mg, 1,96 mmol): LC-MS (ES) m/z 407 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,81 (s, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 4,51 (m, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 2H), 3,05-2,94 (m, 2H), y 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 258

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



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



25

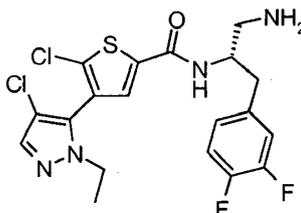
A un matraz cerrado herméticamente de 100 ml se le añadieron 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,61 g, 11,74 mmol), carbonato potásico (3,25 g, 23,48 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-tiofenocarboxilato de metilo (2 g, 7,83 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,4 g, 0,78 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (50 ml) y H₂O (10 ml). Después de agitar durante 3 h a 70°C, la solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice

[EtOAc/hexanos, 10-30%] para dar el producto [1,8 g, 85%] en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 271 (M+H)⁺.

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

5 Se calentaron 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxilato de metilo (1,8 g, 6,65 mmol) y NCS (1,3 g, 9,74 mmol) en THF (10 ml) a 70°C en una atmósfera de N₂ durante 2 h. La solución de reacción se concentró y se purificó sobre sílice (EtOAc/Hex, 10-30%) para producir el compuesto del título (1,5 g, 74%) en forma de un jarabe: LC-MS (ES) m/z 305 (M+H)⁺.

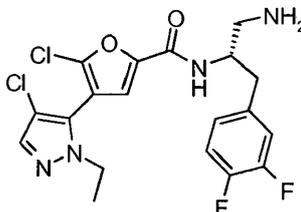
b) N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida



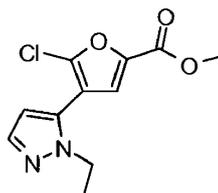
10 El compuesto del título (290 mg, 58,4%) se preparó en forma de un sólido de color blanquecino de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 236, con la excepción de que se substituyó 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida por 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-tiofenocarboxamida (526 mg, 1,662 mmol): LC-MS (ES) m/z 459 (M+H)⁺; NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,76 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,20-7,10 (m, 2H), 4,52 (m, 1 H), 4,07 (m, 2H), 3,27-3,16 (m 2H), 3,05-2,94 (m, 2H), y 1,34 (m, 3H).

Ejemplo 259

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

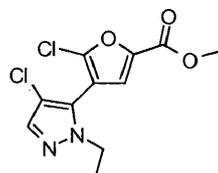


20 a) 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



25 A un matraz cerrado herméticamente de 100 ml se le añadieron 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,61 g, 11,74 mmol), carbonato potásico (3,25 g, 23,48 mmol), 4-bromo-5-cloro-2-furanocarboxilato de metilo (1,85 g, 8,33 mmol) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0,16 g, 0,31 mmol) en 1,2-dimetoxietano (DME) (30 ml) y H₂O (5 ml). Después de agitar durante 2 h a 75°C, la solución de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice [EtOAc/hexanos, 10-30%] para dar el producto (0,8 g, 50,1%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 255 (M+H)⁺.

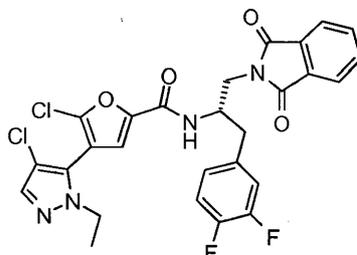
b) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo



30

Una mezcla de 5-cloro-4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (800 mg, 3,14 mmol) y NCS (600 mg, 4,49 mmol) en THF (5 ml) se calentó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10-20%/Hexano), produciendo el compuesto del título (710 mg, 78%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 289 (M+H)⁺.

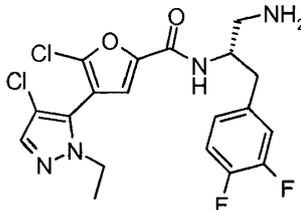
- 5 c) 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-furanocarboxamida



- 10 A una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxilato de metilo (480 mg, 1,66 mmol) en THF/H₂O (5 ml/1 ml) se le añadió KOH (460 mg, 8,20 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 58°C durante 4 h. Después de que la mezcla se concentrara y se diluyera con H₂O (2 ml), el valor del pH se ajustó a 3. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas recogidas se concentraron al vacío para dar un ácido bruto (420 mg, 92%), que se usó directamente sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z 275 (M+H)⁺.

- 15 Al ácido anterior (400 mg) en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción PyBrOP (881 mg, 1,89 mmol), seguido de la adición de DIPEA (1,5 ml, 8,59 mmol). Después de 10 min, se añadió 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (506 mg, 1,60 mmol). Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (655 mg, 79%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 573 (M+H)⁺.

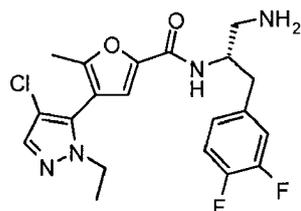
- c) N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida



- 20 A TA, se añadió NH₂NH₂ (0,5 ml, 15,93 mmol) a una solución de 5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-2-furanocarboxamida (610 mg, 1,06 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 10 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (20 ml) y se lavó con H₂O (20 ml x 3).

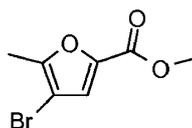
- 25 A la solución en DCM se le añadió HCl (al 36%, 10 ml, 120 mmol). Después de 1 h, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (30 ml x 3). El agua se retiró a alto vacío para dar el compuesto del título (410 mg, 87%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 443 (M+H)⁺, NMR (d₄-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,61 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,29-7,10 (m, 3H), 4,57 (m, 1 H), 4,09 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 3,20-3,14 (m, 1 H), 3,06-3,01 (m, 1 H), 2,97-2,92 (m, 1 H), y 1,36 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 328



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

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



5 A una solución de 4,5-dibromo-2-furanocarboxilato de metilo (4,5 g, 15,85 mmol) y CLORURO DE BIS(TRIFENILFOSFINA)PALADIO (II) (0,38 g, 0,541 mmol) en THF (100 ml) a TA se le añadió gota a gota cloro(metil)cinc (15 ml, 30 mmol). Después de agitar durante 10 h, la reacción se interrumpió con NH_4Cl (sat.) (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 3) y las capas orgánicas recogidas se secaron sobre MgSO_4 . El disolvente se retiró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc/Hex al 10-20%) para dar el compuesto del título (2,5 g, 72%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 220 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

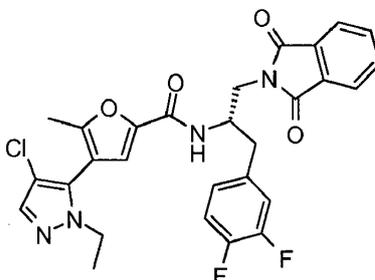
b) 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo

10 A un matraz cerrado herméticamente de 100 ml se le añadieron 1-etil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (2,2 g, 9,91 mmol), carbonato potásico (2,84 g, 20,54 mmol), 4-bromo-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (1,5 g, 6,85 mmol) y BIS(TRI-T-BUTILFOSFINA)PALADIO (0) (0,175 g, 0,34 mmol) en 1,2-dimetoxietano (6 ml) y H_2O (1 ml). Después de agitar durante 2 h a 72°C, la solución de reacción se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con H_2O . La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice [EtOAc/hexanos, al 10-30%] para dar el producto [1,1 g, 68,6%] en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 235 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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

20 Una mezcla de 4-(1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (950 mg, 4,06 mmol) y NCS (650 mg, 4,87 mmol) en THF (10 ml) se calentó a 70°C en un tubo cerrado herméticamente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 10-20%/Hexano), produciendo el compuesto del título (970 mg, 89%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 269 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

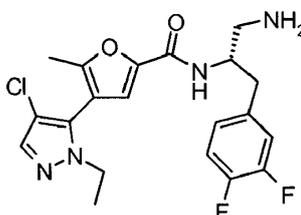
d) 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida



25 A una solución de 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxilato de metilo (500 mg, 1,86 mmol) en THF/ H_2O (5 ml/1 ml) se le añadió KOH (500 mg, 8,91 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 58°C durante 4 h. La mezcla se concentró, se diluyó con H_2O (2 ml) y el valor del pH se ajustó a 3. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). Las capas orgánicas recogidas se concentraron al vacío para dar un ácido bruto (460 mg, 97%), que se usó directamente sin purificación adicional: LC-MS (ES) m/z 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

30 Al ácido anterior (221 mg, 0,869 mmol) en DCM (5 ml) a 25°C se le añadió en una porción PyBrop (480 mg, 1,03 mmol), seguido de la adición de DIPEA (1,0 ml, 5,73 mmol). Después de 10 min, a la solución de reacción se le añadió 2-[(2S)-2-amino-3-(3,4-difluorofenil)propil]-1H-isoindolo-1,3(2H)-diona (250 mg, 0,79 mmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (sílice, EtOAc al 30-50%/Hexano), produciendo el compuesto del título (401 mg, 92%) en forma de un sólido de color blanco: LC-MS (ES) m/z 553 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

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



A ta, se añadió NH_2NH_2 (0,5 ml, 15,93 mmol) a 4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-N-((1S)-2-(3,4-difluorofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]etil)-5-metil-2-furanocarboxamida (260 mg, 0,47 mmol) en MeOH (5 ml). Después de 48 h, el disolvente se retiró al vacío. El residuo resultante se recogió en DCM (20 ml), y se lavó con H_2O (20 ml x 3).

- 5 A la solución en DCM se le añadió HCl (al 36%, 10 ml, 120 mmol). Después de 1 h, la fase acuosa se separó y se lavó con DCM (30 ml x 3). El agua se retiró a alto vacío para dar el compuesto del título (140 mg, 69,7%) en forma de un sólido de color blanquecino: LC-MS (ES) m/z 423 (M+H)⁺, NMR (d4-MeOD, 400 MHz) δ ppm 7,59 (s, 1 H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,13-7,08 (m, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 4,06 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,26-3,22 (m, 1 H), 3,17-3,11 (m, 1 H), 3,05-3,00 (m, 1 H), 2,97-2,91 (m, 1 H), 2,36 (s, 3H), y 1,33 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

10 Ejemplo 329 - Composición de la Cápsula

Se produce una forma de dosificación oral para administrar la presente invención rellenando una cápsula de gelatina dura de dos piezas convencional con los ingredientes en las proporciones mostradas en la Tabla I, presentada a continuación.

Tabla I

INGREDIENTES	CANTIDADES
N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-4-bromo-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida (Compuesto del Ejemplo de referencia 1)	25 mg
Lactosa	55 mg
Talco	16 mg
Estearato de magnesio	4 mg

15 Ejemplo 330 - Composición Parenteral Inyectable

Una forma inyectable para administrar la presente invención se produce agitando 1,5% en peso de N-(2-amino-1-feniletíl)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Ejemplo de referencia 2) en 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 331 - Composición de Comprimidos

- 20 La sacarosa, el sulfato cálcico dihidrato, y un inhibidor de Akt como se muestra a continuación en la Tabla II, se mezclan y se granulan en las proporciones mostradas con una solución de gelatina al 10%. Los gránulos húmedos se tamizan, se secan, se mezclan con el almidón, el talco y el ácido esteárico, se tamizan y se comprimen en un comprimido.

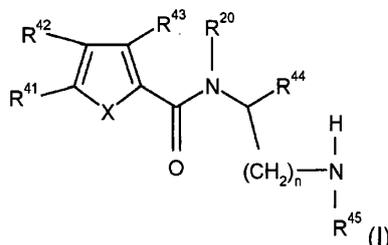
Tabla II

INGREDIENTES	CANTIDADES
N-[2-amino-1-(fenilmetil)etil]-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida (Compuesto del Ejemplo de referencia 3)	20 mg
sulfato cálcico dihidrato	30 mg
sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
Talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

- 25 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran por lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones precisas descritas en este documento y que está reservado el derecho a que todas las modificaciones entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

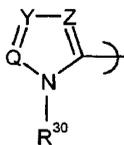
1. Un compuesto de Fórmula (I),



en la que:

5 R⁴¹ se selecciona entre: cloro, etilo, metilo y metoxi;

R⁴² es



donde Q es nitrógeno, Y es -CH- y Z es -C(R⁴⁸)-, y R³⁰ se selecciona de metilo y etilo, donde R⁴⁸ se selecciona de: hidrógeno, metilo, cloro y bromo;

10 R⁴³ es hidrógeno;

R⁴⁴ es -CH₂-fenilo donde el fenilo está sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de flúor y trifluorometilo;

R⁴⁵ es hidrógeno;

R²⁰ es hidrógeno;

15 X se selecciona entre O y S; y

n es 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;
 5 N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-bromo-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-cloro-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 10 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
 15 N-((1S)-2-amino-1-((2-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-5-(metiloxi)-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furancarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
 20 N-((1S)-2-amino-1-((2,5-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-(metiloxi)-2-tiofenocarboxamida;
 25 N-((1S)-2-amino-1-((4-fluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-etil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 30 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
 35 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((3,4-difluorofenil)metil)etil)-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-((2-(trifluorometil)fenil)metil)etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;

- N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3-(trifluorometil)fenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[[2-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- 5 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1-etil-4-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(4-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
- 10 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida; y
 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-etil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-furanocarboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:
- 15 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furanocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-metil-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida;
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:
 N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, que es:
- 25 N-((1S)-2-amino-1-[(3,4-difluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-furancarboxamida;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.
7. Uso de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar o disminuir la gravedad de una enfermedad o afección seleccionada de cáncer y artritis.
- 30
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, cáncer inflamatorio de mama, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, Rbdomiosarcoma, endimoma,
 35 meduloblastoma, cáncer de colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, melanoma, ovario, páncreas, próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor de células gigantes de hueso, tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, Leucemia de células pilosas, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrofílica crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, Plasmocitoma, leucemia inmunoblástica de células grandes , leucemia de células del manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, Eritroleucemia , linfoma maligno,
 40 linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico de células T , linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer de pulmón, cáncer de vulva, cáncer cervical, cáncer de endometrio, cáncer de riñón, el mesotelioma, cáncer de esófago , cáncer de glándula salival, cáncer hepatocelular,

cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de la boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular.

5 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que dicho cáncer se selecciona entre: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, de mama, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, de ovario, pancreático, de próstata, sarcoma y tiroideo.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 11. La composición farmacéutica según la reivindicación 10 que comprende adicionalmente al menos un agente antio-neoplásico.

15 12. La composición farmacéutica según la reivindicación 11, donde al menos un agente antineoplásico se selecciona entre el grupo que consiste esencialmente en agentes anti-microtubulares, complejos de coordinación de platino, agentes alquilantes, agentes antibióticos, inhibidores de topoisomerasa II, antimetabolitos, inhibidores de topoisomerasa I, hormonas y análogos hormonales, inhibidores de la ruta de transducción de señales; inhibidores de la angiogénesis de tirosina quinasa no asociada a receptores; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.