

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 018038

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2013.05.30

(51) Int. Cl. A61K 31/12 (2006.01)

(21) Номер заявки

200970738

(22) Дата подачи заявки

2008.02.07

(54) ИНГИБИТОРЫ АКТИВНОСТИ Akt

(31) 60/888,586

(56) EP-B1-0712397

(32) 2007.02.07

LIN et al. Discovery of 2-pyrimidyl-5-amidothiophenes as potent inhibitors for AKT: Synthesis and SAR studies. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 15 Aug. 2006, 16(16):4163-4168; pg. 4163; pg. 4166-pg. 4167

(33) US

WO-A2-2006136837

(43) 2010.06.30

(86) PCT/US2008/053269

(87) WO 2008/098104 2008.08.14

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СМИТКЛАЙН БИЧАМ
КОРПОРЕЙШН (US)

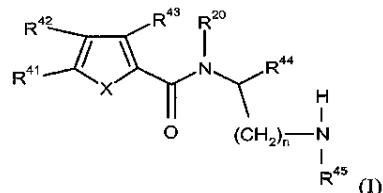
(72) Изобретатель:

Сифелд Марк Эндрю, Роуз Миган Б.,
Хирдинг Дирк А. (US), Пис Саймон
(GB), Ямасита Деннис С., МакНалти
Кеннет С. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим карбоксамидным соединениям формулы (I), фармацевтической композиции, содержащей эти соединения, применению таких соединений в качестве ингибиторов активности протеинкиназ В и для лечения рака и артрита.



B1

018038

018038
B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гетероциклическим карбоксамидным соединениям, к применению таких соединений в качестве ингибиторов активности протеинкиназы В (далее указана как PKB/Akt, PKB или Akt) и для лечения рака и артрита.

Уровень техники

Настоящее изобретение относится к гетероциклическим карбоксамидсодержащим соединениям, которые являются ингибиторами активности одной или нескольких изоформ сериновой/треониновой киназы, Akt (также известной как протеинкиназа В), является подходящим, когда соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами активности всех трех изоформ сериновой/треониновой киназы, Akt. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, и способам применения соединений по настоящему изобретению для лечения рака и артрита (Liu et al. Current Opin. Pharmacology 3:317-22 (2003)).

Апоптоз (программированная клеточная гибель) играет существенную роль в развитии эмбриона и патогенезе различных заболеваний, таких как дегенеративные нервные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и рак. Последние работы привели к идентификации различных про- и антиапоптических генных продуктов, которые участвуют в регуляции или осуществлении программированной клеточной гибели. Экспрессия антиапоптических генов, таких как Bcl2 или Bcl-x_L, ингибирует апоптическую клеточную гибель, индуцируемую различными стимулами. С другой стороны, экспрессия проапоптических генов, таких как Bax или Bad, приводит к программированной клеточной гибели (Adams et al. Science, 281:1322-1326 (1998)). Осуществление программированной клеточной гибели опосредовано протеиназами, родственными каспазе-1, включая каспазу-3, каспазу-7, каспазу-8, каспазу-9 и т.д. (Thornberry et al. Science, 281:1312-1316 (1998)).

Оказалось, что путь фосфатидилинозитол 3'-ОН киназы (PI3K)/Akt/PKB является важным для регуляции клеточного выживания/клеточной гибели (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)). Факторы выживания, такие как фактор роста, продуцируемый тромбоцитами (PDGF), фактор роста нервов (NGF) и инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-I), промотируют клеточное выживание в различных условиях, индуцируя активность PI3K (Kulik et al. 1997, Hemmings 1997). Активированная PI3K приводит к продукции фосфатидилинозитола (3,4,5)-трифосфата (PtdIns (3,4,5)-P₃), который, в свою очередь, связывается с и промотирует активацию, сериновой/треониновой киназы Akt, которая содержит плексстрин-гомологичный (PH) домен (Franke et al. Cell., 81:121-136 (1995); Hemmings Science, 277:534 (1997); Downward, Curr. Opin. Cell. Biol. 10:262-267 (1998), Alessi et al., EMBO J. 15: 6541-6551 (1996)). Специфические ингибиторы PI3K или доминантные негативные Akt/PKB мутанты уничтожают промотирующее выживание активность этих факторов роста или цитокинов. Ранее было раскрыто, что ингибиторы PI3K (LY294002 или вортманнин) блокируют активацию Akt/PKB находящимися выше по направлению киназами. Кроме того, введение конститтивно активных PI3K или Akt/PKB мутантов промотирует клеточное выживание в условиях, в которых клетки обычно претерпевают апоптическую клеточную гибель (Kulik et al. 1997, Dudek et al. 1997).

Анализ уровней Akt в опухолях у человека показал, что имеет место сверхэкспрессия Akt2 в значительном количестве случаев рака яичников (J.Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 89:9267-9271 (1992)) и поджелудочной железы (J.Q. Cheung et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 93:3636-3641 (1996)). Также было обнаружено, что сверхэкспрессия Akt3 имеет место в клеточных линиях рака молочной железы и предстательной железы (Nakatani et al. J. Biol. Chem. 274:21528-21532 (1999)). Было продемонстрировано, что сверхэкспрессия Akt-2 имеет место в 12% случаев карцином яичников и что амплификация Akt особенно часто встречается в 50% недифференцированных опухолей, что говорит о том, что Akt также может быть связан с агрессивностью опухолей (Bellacosa et al., Int. J. Cancer, 64, pp. 280-285, 1995). Сообщалось о повышенной активности Akt1 киназы при раке молочной железы, яичников и предстательной железы (Sun et al. Am. J. Pathol. 159: 431-7 (2001)).

Супрессор опухоли PTEN, протеин- и липид-fosfatаза, который специфическим образом удаляет 3' фосфат из PtdIns(3,4,5)-P₃, является отрицательным регулятором PI3K/Akt пути (Li et al. Science 275:1943-1947 (1997), Stambolic et al. Cell. 95:29-39 (1998), Sun et al. Proc. Nati. Acad. Sci. U.S.A. 96:6199-6204 (1999)). Мутации зародышевой линии PTEN являются ответственными за синдромы рака человека, такие как болезнь Коудена (Liaw et al. Nature Genetics 16:64-67 (1997)). Делеция PTEN имеет место в большом проценте опухолей человека, и опухолевые клеточные линии без функционального PTEN демонстрируют повышенные уровни активированной Akt (Li et al. supra, Guldberg et al. Cancer Research 57:3660-3663 (1997), Risinger et al. Cancer Research 57:4736-4738 (1997)).

Эти наблюдения показывают, что PI3K/Akt пути играют важную роль в регуляции клеточного выживания или апоптоза в онкогенезе.

Были идентифицированы три члена субсемейства Akt/PKB сериновых/треониновых протеинкиназ, регулируемых вторичным мессенджером, и названы Akt1/PKB α , Akt2/PKB β и Akt3/PKB γ соответственно. Эти изоформы являются гомологичными особенно в областях, кодирующих каталитические домены. Akt/PKBs активируются событиями фосфорилирования, происходящими в ответ на передачу сигнала

PI3K. PI3K фосфорилирует мембранные инозитолфосфолипиды, образуя вторичные мессенджеры фосфатидилинозитол 3,4,5-трифосфат и фосфатидилинозитол 3,4-бисфосфат, которые, как было показано, связываются с РН доменом в Akt/PKB. Существующая модель Akt/PKB активации предполагает рекрутмент фермента к мемbrane посредством 3'-фосфорилированных фосфоинозитидов, где происходит фосфорилирование регуляторных сайтов Akt/PKB под действием находящихся выше киназ (B.A. Hemmings, Science 275:628-630 (1997); B.A. Hemmings, Science 276:534 (1997); J. Downward, Science 279:673-674 (1998)).

Фосфорилирование Akt1/PKB α происходит на двух регуляторных сайтах, Thr³⁰⁸ в петле активации каталитического домена и по Ser⁴⁷³ близко от карбоксиконца (D.R. Alessi et al. EMBO J. 15:6541-6551 (1996) и R. Meier et al. J. Biol. Chem. 272:30491-30497 (1997)). Эквивалентные регуляторные сайты фосфорилирования присутствуют в Akt2/PKB β и Akt3/PKB γ . Действующая по направлению выше киназа, которая фосфорилирует Akt/PKB в сайте петли активации, была клонирована и названа 3'-фосфоинозитидависимая протеинкиназа 1 (PDK1). PDK1 фосфорилирует не только Akt/PKB, но также p70 рибосомальную S6 киназу, p90RSK, сывороточную и глюококортикоидрегулируемую киназу (SGK) и протеинкиназу C. Фосфорилирование действующей выше по направлению киназой регуляторного сайта Akt/PKB около карбоксиконца пока еще не было идентифицировано, но последние сообщения предполагают роль интегринсвязанной киназы (ILK-1), сериновой/треониновой протеинкиназы или автофосфорилирование.

Ингибирование активации и активности Akt может быть достигнуто путем ингибирования PI3K ингибиторами, такими как LY294002 и вортманнин. Однако ингибирование PI3K потенциально может неизбирательно влиять не только на три Akt изофермента, но также на другие РН доменсодержащие сигнальные молекулы, которые являются зависимыми от PdtIns(3,4,5)-P3, такие как Тес семейство тирозиновых киназ. Кроме того, сообщалось, что Akt может активироваться ростовыми сигналами, которые являются независимыми от PI3K.

Альтернативно, активность Akt можно ингибировать блокированием активности действующей по направлению выше киназы PDK1. Соединение UCN-01, как сообщалось, является ингибитором PDK1 (Biochem. J. 375(2):255 (2003)). И опять ингибирование PDK1 приведет к ингибированию нескольких протеинкиназ, активность которых зависит от PDK1, таких как атипичные PKC изоформы, SGK и S6 киназы (Williams et al. Curr. Biol. 10:439-448 (2000)).

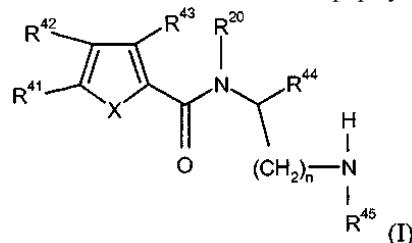
Малые молекулы-ингибиторы Akt являются полезными для лечения опухолей, особенно опухолей с активированной Akt (например, опухолей с отсутствием PTEN и опухолей с ras мутациями). PTEN является критическим отрицательным регулятором Akt, и его функция утрачивается во многих типах рака, включая карциномы молочной железы и предстательной железы, глиобластомы и некоторые раковые синдромы, включая синдром Bannayan-Zonana (Maehama, T. et al. Annual Review of Biochemistry, 70: 247 (2001)), болезнь Коудена (Parsons, R.; Simpson, L. Methods in Molecular Biology (Totowa, N.J., United States), 222 (Tumor Suppressor Genes, Volume 1): 147 (2003)) и болезнь Lhermitte-Duclos (Backman, S. et al. Current Opinion in Neurobiology, 12(5): 516 (2002)). Akt3 активируется в типах рака молочной железы с дефицитом рецепторов эстрогена и клеточных линиях андрогеннезависимого рака предстательной железы, а сверхэкспрессия Akt2 имеет место в карциномах поджелудочной железы и яичников. Akt1 амплифицируется в различных типах рака желудка (Staal, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 5034-7 (1987), и его повышающая регуляция имеет место в различных типах рака молочной железы (Stal et al. Breast Cancer Res. 5: R37-R44 (2003)). Поэтому ожидается, что малая молекула-ингибитор Akt будет полезной для лечения этих типов рака, а также других типов рака. Ингибиторы Akt также являются полезными в сочетании с другими химиотерапевтическими и противораковыми средствами.

Целью настоящего изобретение является предоставление новых соединений, которые являются ингибиторами Akt/PKB.

Также целью настоящего изобретение является предоставление фармацевтических композиций, которые включают фармацевтический носитель и соединения по настоящему изобретению.

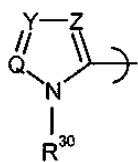
Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I)



где R⁴¹ выбран из хлора, этила, метила и метокси;

R⁴² представляет собой



где Q представляет собой азот, Y представляет собой -CH- и Z представляет собой -C(R⁴⁸)-;
 R³⁰ выбран из метила и этила;
 R⁴⁸ выбран из водорода, метила, хлора и брома;
 R⁴³ представляет собой водород;
 R⁴⁴ представляет собой -CH₂-фенил, где фенил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из фтора и трифторметила;
 R⁴⁵ представляет собой водород;
 R²⁰ представляет собой водород;
 X выбран из O и S;
 n имеет значение 1;

и/или их фармацевтически приемлемым солям.

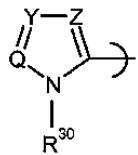
Настоящее изобретение также относится к открытию, что соединения формулы (I) являются активными в качестве ингибиторов Akt/PKB.

Настоящее изобретение включает фармацевтические композиции, которые включают фармацевтический носитель и соединения по настоящему изобретению.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), описанной выше. Соединения формулы (I) по настоящему изобретению ингибируют активность Akt/PKB. В частности, соединения, раскрываемые в настоящей заявке, ингибируют каждую из трех Akt/PKB изоформ.

Включены те соединения формулы (I) по настоящему изобретению, в которых
 R⁴¹ выбран из хлора, этила, метила и метокси;
 R⁴² представляет собой



где Q представляет собой азот, Y представляет собой -CH- и Z представляет собой -C(R⁴⁸)-;
 R³⁰ выбран из метила и этила;
 R⁴⁸ выбран из водорода, метила, хлора и брома;
 R⁴³ представляет собой водород;
 R⁴⁴ представляет собой -CH₂-фенил, где фенил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из фтора и трифторметила;
 R⁴⁵ представляет собой водород;
 R²⁰ представляет собой водород;
 X выбран из O и S;
 n имеет значение 1;

и/или их фармацевтически приемлемые соли.

Из соединений, полезных в настоящем изобретении, включены следующие соединения:

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[3-фторфенил]метил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофен-

карбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[³-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5- этил-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[(2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид;

N-((1*S*)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил]этил)-4-(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуркарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{2-(трифторметил)фенил]метил; этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этиль)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиоференкарбоксамид;

$N-((1S)-2\text{-амино}-1-[3\text{-фторфенил}]\text{метил}]\text{этил})-4-(1,4\text{-диметил-1Н-пиразол-5-ил})-5\text{-этил-2-тиофенкарбоксамид}$;

$N-((1S)-2\text{-амино}-1\text{-[}[(3\text{-трифторметил)фенил]метил, этил)-4-}(-1,4\text{-диметил-1Н-пиразол-5-ил})-5\text{-этил}2\text{-тиофенокарбоксамид;}$

$N-((1S)-2\text{-амино}-1\text{-}\{[2\text{-}(трифторметил)фенил]метил\} этил)-5\text{-хлор-4-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-$

N -((1*S*)-2-амино-1-[2-(трифторметил)фенил]метил-этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1*H*-пиразол-5-ил)-2-функциональный карбоксамид;

$N\text{-}\{(1S)\text{-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}\}\text{-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамид}$

$N\{-\{1S\}-2\text{-амино}-1-[-(3\text{-фторфенил)метил}]\text{этил}\}-4-(4\text{-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил})-5\text{-этил-2\text{-фуранкарбоксамид}$;

N-{{(1S)-2-амино-1-[³-фторфенил]метил}этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуран-

N-((1S)-2-амино-1-[{3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

фуранкарбоксамид;
 N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-

ил)-2-фуранкарбоксамид;
N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

фуранкарбоксамид;
N-{(1S)-2-амино-1-[
[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

фуранкарбоксамид;
 $N\{[(1S)-2\text{-амино}-1\text{-[(4\text{-фторфенил})метил]этил}]-5\text{-хлор}-4\text{-(1,4\text{-диметил-1H\text{-пиразол-5\text{-ил}})}-2-$

фуранкарбоксамид;
 $\text{N}((1\text{S})\text{-2-амино-1-}\{\text{[3-(трифторметил)фенил]метил}\}\text{этил})\text{-5-хлор-4-(1,4-диметил-1H-пиразо}$

2-фуранкарбоксамид;
 $\text{N}((1S)-2\text{-амино}-1-\{\text{[2-(трифторметил)фенил]метил}\}\text{этил})\text{-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-}$

2-фуранкарбоксамид;
 $\text{N}-((1\text{S})\text{-2-амино-1-}\{\text{[3-(трифторметил)фенил]метил}\}\text{этил})\text{-5-мethyl-4-(1-methyl-1H-пиразол-5-ил)-2-}$

тиоферкарбоксамид; N-{(1S)-2-амино-1-[*(4*-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоферкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[⁽⁴-фторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[{3-(трифторметил)фенил}метил]этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[*(4*-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[*(4*-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[³-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-[(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиоференкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-метил-2-тиофенкарбоксамид;

$$N-((1S)-2\text{-аміно}-1\text{-}\{[3\text{-}(трифторметил)феніл]метил\}етил)-4\text{-}(1,4\text{-диметил-1Н-піразол-5\text{-ил}})-5\text{-метил-2\text{-тиофенкарбоксамід};$$

N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиоференкарбоксамид;

$N\{[(1S)-2\text{-амино}-1-[(4\text{-фторфенил})\text{метил}]\text{этил}\}-4-(1,4\text{-диметил-1Н-пиразол-5-ил})-5\text{-мethyl-2-тиофенкарбоксамид}$;

$N\{[(1S)-2\text{-амино}-1-[(3\text{-фторфенил})\text{метил}]\text{этил}]-4-(4\text{-бром-1-мethyl-1H-пиразол-5-ил})\text{хлор-2-тиофенкарбоксамид}$;

N-((1S)-2-амино-1-[(3-(трифторметил)фенил]метил]этил)-3-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

$N^{\{[(1S)-2\text{-амино}-1-(3\text{-трифторметил)фенил}]\text{метил}, \text{этил}\}}\text{-4-(4\text{-бром-1\text{-мethyl-1H-пиразол-5\text{-ил})-5-хлор-2\text{-тиофенкарбоксамид}}$;

$N\text{-}\{(1S)\text{-}2\text{-амино-1-[(4\text{-}фторфенил)метил] этил}\}\text{-}5\text{-хлор-4-(4\text{-}хлор-1\text{-}метил-1H\text{-}пиразол-5\text{-ил})-2\text{-тиофенкарбоксамид}$;

$N\text{-}\{(1S)\text{-}2\text{-амино-}1\text{-[(4-фторфенил)метил] этил}, 5\text{-хлор-}4\text{-}(4\text{-хлор-1\text{-методи-}1H\text{-пиразол-5\text{-ил}})\text{-2\text{-тиофенкарбоксамид};}$

N -{(1S)-2-амино-1-[$(2,5$ -дифторфенил)метил]этил}-4-(+хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоксамид;

$N\{-(1S)-2\text{-амино}-1\text{[}(2,5\text{-дифторфенил})\text{метил] этил}\} \cdot 4\text{-(1,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-мети$

$N\{[(1S)-2\text{-амино}-1-(2,5\text{-дифторфенил})метил]этил\}5\text{-хлор-4-(4\text{-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид}$;

N-[(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

N-((1S)-2-амино-1-[³-фторфенил]метил)этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-мети

фуранкарбоксамид;
N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-

ил)-2-тиофенкарбоксамид;
N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-

фуранкарбоксамид;
N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-

метил-2-фуранкарбоксамид;
 N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-

(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид;
 N-{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-

тиоферкарбоксамид;
 $N\{-\{1S\}-2\text{-амино}-1-\{[(3\text{-фторфенил})\text{метил}]\text{этил}\}-4-(4\text{-хлор}-1\text{-метил}-1H\text{-пиразол}-5\text{-ил})-5-(\text{метилокси})-$

2-тиофенкарбоксамид;
 $\text{N}-\{\text{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}\}-4-(4-\text{хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил})-5-(\text{метилокси})-$

N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-

(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид;
 N-{(1S)-2-амино-1-[⁴-фторфенил]метил}этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофен-

карбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид и

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид

и/или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) включены в фармацевтические композиции по настоящему изобретению.

Некоторые из соединений, описанных в настоящей заявке, могут содержать один или несколько хиральных атомов или же иным образом могут быть способными к существованию в виде двух энантиомеров. Соответственно, соединения по настоящему изобретению включают смеси энантиомеров, а также очищенные энантиомеры или энантиомерно обогащенные смеси. Также должно быть понятно, что все таутомеры и смеси таутомеров включены в объем соединений формулы (I).

Некоторые соединения, описанные в настоящей заявке, могут образовывать сольват, который, как это известно, представляет собой комплекс различной стехиометрии, образованный растворенным веществом (в настоящем изобретении это соединение формулы I и его соль) и растворителем. Такие растворители в целях настоящего изобретения не оказывают влияния на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются этим, воду, метанол, этанол и уксусную кислоту. Предпочтительно используемый растворитель является фармацевтиче-

ски приемлемым растворителем. Примеры подходящих фармацевтически приемлемых растворителей включают, без ограничения, воду, этанол и уксусную кислоту. Наиболее предпочтительно используемый растворитель представляет собой воду.

Под термином "арил" и его производными, используется ли он отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "-(CH₂)_mариле", как он используется в настоящей заявке, если не указано иное, подразумеваются моноциклические, бициклические и трициклические кольцевые системы, содержащие в целом от 5 до 14 кольцевых членов, где по меньшей мере одна кольцевая система является ароматической и где каждое кольцо в системе содержит от 3 до 7 членов, такие как фенил, нафталин, тетрагидрофенантрен и бифенил.

Соответственно, под термином "арил" подразумевается моноциклическая ароматическая кольцевая система, содержащая в целом от 5 до 7 кольцевых членов.

Под термином "гетероарил" и его производными, используется ли он отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "-(CH₂)_mгетероариле", как он используется в настоящей заявке, если не указано иное, подразумевается циклическое ароматическое кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода и содержащее от 1 до 3 гетероатомов, при условии, что когда количество атомов углерода составляет 3, ароматическое кольцо содержит по меньшей мере 2 гетероатома. Примеры "гетероарильных" групп включают пиридин и индол.

Под термином "циклоалкил" и его производными, используется ли он отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "-(CH₂)_mциклоалкиле", как он используется в настоящей заявке, если не указано иное, подразумевается неароматическое циклическое углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. Примеры "циклоалкильных" групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Под термином "гетероциклоалкил" и его производными, используется ли он отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "-(CH₂)_mгетероциклоалкиле", как он используется в настоящей заявке, если не указано иное, подразумевается неароматическое циклическое углеводородное кольцо, содержащее от 3 до 6 атомов углерода и содержащее 1 или 2 гетероатома. Примеры "циклоалкильных" групп включают пиперазин и пирролидин.

Под термином "C₅-C₁₂арил", используется ли он отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "-(CH₂)_mC₅-C₁₂ариле", как он используется в настоящей заявке, подразумевается ароматическая группа, выбранная из фенила, нафталина, тетрагидрофенантрена и бифенила.

Термин "замещенный", как он используется в настоящей заявке, если не указано иное, подразумевает, что химический фрагмент, о котором идет речь, содержит от 1 до 5 заместителей, соответственно от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из -CO₂R²⁰, C₁-C₄алкила, гидроксиC₁-C₄алкила, C₁-C₄алкилокси, амино, C₁-C₄алкиламино, аминоC₁-C₄алкила, диC₁-C₄алкиламино, гидрокси, нитро, тетразола, циано, оксо, галогена и трифторметила, где R²⁰ выбран из водорода, C₁-C₄алкила и трифторметила.

Соответственно, термин "замещенный", как он используется в настоящей заявке, подразумевает, что химический фрагмент, о котором идет речь, содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, гидроксиC₁-C₄алкила, C₁-C₄алкилокси, амино, C₁-C₄алкиламино, аминоC₁-C₄алкила, гидрокси, тетразола, галогена и трифторметила.

Соответственно, термин "замещенный", как он используется в настоящей заявке, подразумевает, что химический фрагмент, о котором идет речь, содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы, состоящей из галогена и трифторметила.

Под термином "гетероатом", как он используется в настоящей заявке, подразумевается кислород, азот или сера.

Под термином "галоген", как он используется в настоящей заявке, подразумевается заместитель, выбранный из бромида, иодида, хлорида и фторида.

Под термином "алкил" и его производными и во всех углеродных цепях, как это используется в настоящей заявке, включая алкильные цепи, определенные под термином "-(CH₂)_n", "-(CH₂)_m" и т.п., подразумевается линейная или разветвленная, насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь, и, если не указано иное, углеродная цепь содержит от 1 до 12 атомов углерода. Примеры алкила, как он используется в настоящей заявке, включают -CH₃, -CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH₂-C(CH₃)₃, -C≡C(CH₃)₃, -C(CH₃)₃, -(CH₂)₃-CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-CH₂-CH₃, -CH=CH₂ и -C=C-CH₃.

Под термином "лечение" и его производными, как это используется в настоящей заявке, подразумевается профилактическое и терапевтическое лечение. Профилактическое лечение является подходящим, например, когда считается, что субъект подвержен высокому риску развития рака, или когда субъект подвергался воздействию канцерогена.

Как он используется в настоящей заявке, термин "эффективное количество" и его производные означает такое количество лекарственного или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, которого добивается, например, исследователь или клиницист. Кроме того, термин "терапевтически эффективное количество" и его производные означает любое количество, которое по сравнению с соответствующим субъектом, который не получал такое количество, приводит к улучшению лечения, исцеления, профилактики или облегчения

заболевания, расстройства или побочного эффекта или снижению скорости развития заболевания или расстройства. Термин также охватывает количества, эффективные для усиления нормальной физиологической функции.

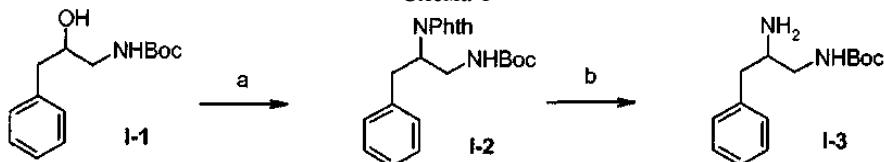
Соединения формулы (I) включены в фармацевтические композиции по настоящему изобретению и используются в способах по настоящему изобретению. Когда присутствует группа -COOH или -OH, можно использовать фармацевтически приемлемые сложные эфиры, например метиловый, этиловый, пивалоилоксиметиловый и подобные для -COOH, и ацетат, малеат и подобные для -OH, и такие сложные эфиры известны из уровня техники для модификации характеристик растворимости или гидролиза, для использования в качестве композиций замедленного высвобождения или композиций пролекарств.

Фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему изобретению могут быть легко получены специалистами в данной области.

Новые соединения формул (I), (AA), (BB) и (CC), в основном, получают, как показано на схемах 1-3 ниже, или аналогичными способами, при условии, что X и 'R' заместители в формулах (I), (AA), (BB) и (CC), соответственно, не включают какие-либо из этих заместителей, которые мешают работе способов в соответствии с любой из схем 1-3. Все исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть легко получены из коммерчески доступных исходных веществ специалистами в данной области.

Общие схемы

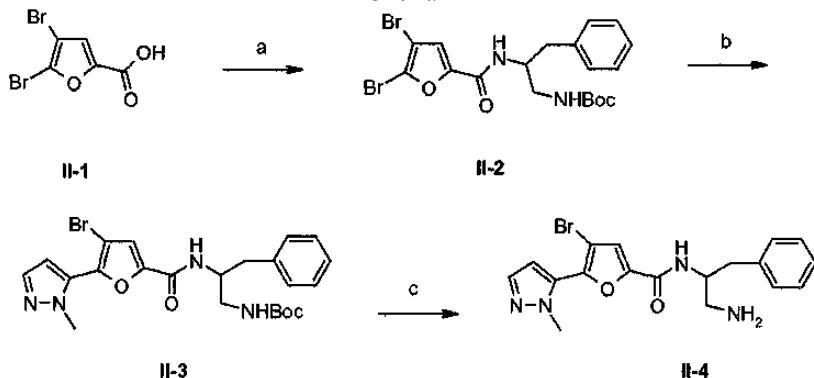
Схема 1



Реагенты: (a) фталимида, PPh_3 , DEAD , TGF , комнатная температура; (b) NH_2NH_2 , MeOH , 50°C .

Аминоспирт (I-1) подвергали взаимодействию в условиях реакции Мицунобу с получением дифференциально защищенного диамина (I-2). Реакции Мицунобу хорошо известны специалистам в области органического синтеза. Способы и реакционные условия для таких преобразований обсуждаются в *Synthesis* 1981, 1-28. Селективное удаление фталимида защищенной группы в соединении (I-2) с использованием нуклеофильного амина, такого как гидразин или метиламин, в полярном растворителе, таком как метанол, давало амин (I-3). Многие разнообразные защитные группы являются доступными для специалистов в данной области, и их можно использовать в настоящем изобретении, при условии, что они не препятствуют осуществлению способов, описанных в настоящей заявке. Способы защиты аминов описаны в стандартных справочниках, таких как Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (опубликован Wiley-Interscience).

Схема 2

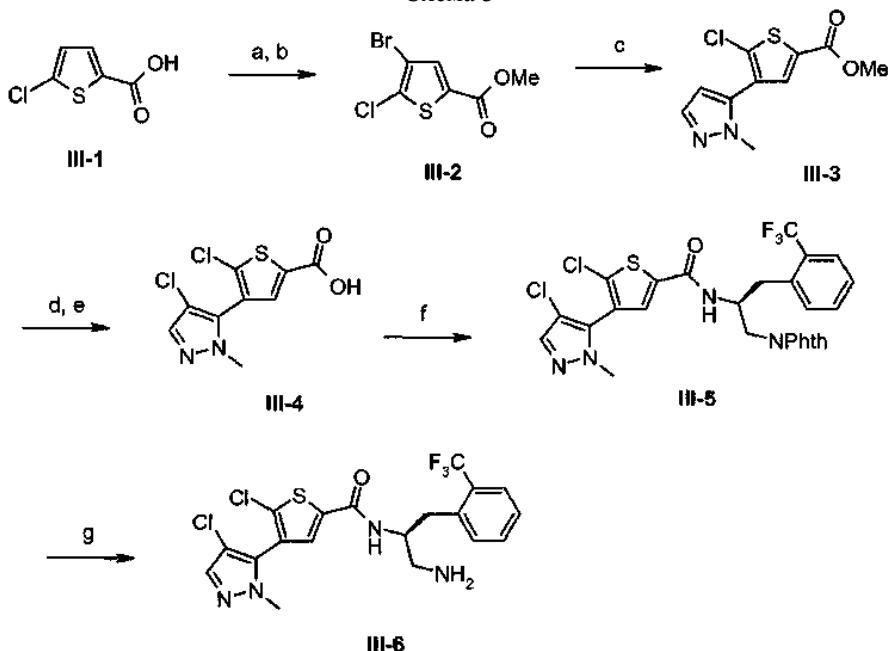


Реагенты: (a) PyBrop, $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$, 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат, DCM , комнатная температура; (b) 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол, K_2CO_3 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, диоксан/ H_2O ; (c) TFA/ DCM , комнатная температура.

Карбоновую кислоту (II-1) подвергали взаимодействию с 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбаматом с получением амида (II-2). Различные амидные связывающие реагенты, такие как EDC, PyBrop и т.д., являются коммерчески доступными. Реакции амидного связывания обычно осуществляют в растворителях, таких как DCM или DMFA, с использованием органического основания, такого Et_3N или $(i\text{-Pr})_2\text{NEt}$. Дибромид (II-2) подвергали региоселективной реакции сочетания с 1,1-диметилэтил (2-[(4,5-дигидро-1H-пиразол-5-ил)амино]-3-фенилпропил)карбаматом с использованием процедуры сочетания по методу Сузуки. Реакции сочетания по методу Сузуки типично осуществляют с использованием палладиевого(0) катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, с неорганическим основанием, например K_2CO_3 , Na_2CO_3 или K_3PO_4 , в водной смеси, содержащей эфирные растворители, такие как DME, диоксан или TGF. Способы опосредованных палладием сочетаний описаны в стандартных справочниках, таких как Schlosser "Organometallics in Synthesis" (опубликован Wiley and Sons). Кислотная

обработка соединения II-3 с использованием HCl или TFA для удаления защитной группы Вос давала амин (II-4). Множество различных защитных групп доступно для специалистов в данной области, и их можно использовать в настоящем изобретении при условии, что они не препятствуют осуществлению способов, описанных в настоящей заявке. Способы защиты аминов описаны в стандартных справочниках, таких как Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (опубликован Wiley-Interscience).

Схема 3



Реагенты: (а) MeOH, H₂SO₄, 60°C; (б) AlCl₃, Br₂, CHCl₃; (с) 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол, K₂CO₃, Pd₂(t-Bu)₃, диоксан/H₂O, 70°C; (д) NCS, ТГФ, 70°C; (е) 6M NaOH, ТГФ/MeOH, 50°C; (ф) PyBrop, (i-Pr)₂NEt, 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион, DCM, комнатная температура; (г) NH₂NH₂, ТГФ/MeOH, комнатная температура.

Карбоновую кислоту (III-1) подвергали этерификации в стандартных условиях этерификации по методу Фишера и затем селективному галогенированию с использованием кислоты Льюиса с получением (III-2). Дигалогенированный сложный эфир подвергали селективному сочетанию с 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразолом с использованием химии сочетания по методу Сузуки с получением (III-3). Реакции сочетания по методу Сузуки типично осуществляют с использованием палладиевого(0) катализатора, такого как Pd(PPh₃)₄, с неорганическим основанием, например K₂CO₃, Na₂CO₃ или K₃PO₄, в водной смеси, содержащей эфирные растворители, такие как DME, диоксан или ТГФ. Способы опосредованных палладием сочетаний описаны в стандартных справочниках, таких как Schlosser "Organometallics in Synthesis" (опубликован Wiley and Sons). Сложный эфир (III-3) подвергали реакции хлорирования с использованием NCS и in situ омыления с использованием водного раствора NaOH. Полученную карбоновую кислоту (III-4) подвергали сочетанию с 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дионом с получением амида (III-5). Различные амидные связывающие реагенты, такие как EDC, PyBor и т.д., являются коммерчески доступными. Реакции амидного связывания обычно осуществляют в растворителях, таких как DCM или ДМФА, с использованием органического основания, такого как Et₃N или (i-Pr)₂NEt. Амид (III-5) подвергали реакции удаления защиты с использованием гидразина с получением амина (III-6). Множество различных защитных групп доступно для специалистов в данной области, и их можно использовать в настоящем изобретении, при условии, что они не препятствуют осуществлению способов, описанных в настоящей заявке. Способы защиты аминов описаны в стандартных справочниках, таких как Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (опубликован Wiley-Interscience).

Под термином "совместное введение" и его производными, как это используется в настоящей заявке, подразумевается либо одновременное введение, либо любое отдельное последовательное введение ингибирующего АКТ соединения, описанного в настоящей заявке, и дополнительного активного ингредиента или ингредиентов, известных как полезные для лечения рака, включая химиотерапию и радиационную терапию, или как полезные для лечения артрита. Термин "дополнительный активный ингредиент или ингредиенты", как он используется в настоящей заявке, включает любое соединение или терапевтическое средство, известное как демонстрирующее, или которое демонстрирует выгодные свойства при введении пациенту, нуждающемуся в лечении рака или артрита. Предпочтительно, если введение не является одновременным, соединения вводят с небольшими промежутками времени между их введениями. Кроме того, не имеет значения, вводят ли соединения в одной лекарственной форме или нет, например

одно соединение можно вводить местным путем, а другое соединение можно вводить перорально.

Типично, любое противоопухолевое средство, которое обладает активностью против подлежащей лечению опухоли, поддающейся такому лечению, можно использовать для совместного введения для лечения рака в настоящем изобретении. Примеры таких средств можно найти в Cancer Principles and Practice of Oncology by V.T. DeVita and S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Специалист в данной области сможет определить, какие комбинации средств будут полезными, исходя из конкретных характеристик лекарственных средств и типа рака. Типичные противоопухолевые средства, полезные в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются этим, средства, направленные против организации микротрубочек, такие как дитерпеноиды и алкалоиды барвинка; платиновые координационные комплексы; алкилсульфонаты, соединения нитрозомочевины и триазены; антибиотики, такие как антрациклины, актиномицины и блеомицины; ингибиторы топоизомеразы II, такие как эпиподофиллоксии; антиметаболиты, такие как пуриновые и пиримидиновые аналоги, и антифолатные соединения; ингибиторы топоизомеразы I, такие как камптотецины; гормоны и гормональные аналоги; ингибиторы пути сигнальной трансдукции; ингибиторами ангиогенеза, связанного с нерецепторными тирозиновыми киназами; иммунотерапевтические средства; проапоптотические средства; и ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла.

Примерами дополнительного активного ингредиента или ингредиентов (противоопухолевое средство) для использования в сочетании или для совместного введения с ингибирующими АКТ соединениями по настоящему изобретению являются химиотерапевтические средства.

Средства против организации микротрубочек или антимитотические средства представляют собой фаза-специфические средства, активные против микротрубочек опухолевых клеток в фазе M или митоза клеточного цикла. Примеры средств, направленных против организации микротрубочек, включают, но не ограничиваются этим, дитерпеноиды и алкалоиды барвинка.

Дитерпеноиды, которые выделяют из природных источников, представляют собой фаза-специфические противораковые средства, которые действуют в фазах G2/M клеточного цикла. Считается, что дитерпеноиды стабилизируют β -тубулиновую субъединицу микротрубочек путем связывания с этим белком. Разрушение структуры белка, по-видимому, затем ингибируется с остановкой митоза и следующей за этим клеточной гибелю. Примеры дитерпеноидов включают, но не ограничиваются этим, паклитаксел и его аналог доцетаксел.

Паклитаксел, 5 β ,20-эпокси-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -гекса-идрокситакс-11-ен-9-он 4,10-диацетат 2-бензоат 13-эфир с (2R,3S)-N-бензоил-3-фенилизосерином, представляет собой природный дитерпеновый продукт, выделенный из тихоокеанского тисового дерева *Taxus brevifolia*, и является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций TAXOL®. Он является членом taxанового семейства терпенов. Он был впервые выделен в 1971 г. Wani et al. J. Am. Chem. Soc., 93:2325. 1971), которые охарактеризовали его структуру химическими методами и методами рентгеновской кристаллографии. Один механизм его активности относится к способности паклитаксела связываться с тубулином, ингибируя, таким образом, рост раковых клеток. 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). Обзор синтеза и противораковой активности некоторых производных паклитаксела см. в D.G.I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, озаглавленном "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp. 219-235.

Паклитаксел был одобрен для клинического использования для лечения рефракторного рака яичников в США (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989) и для лечения рака молочной железы (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991). Он является потенциальным кандидатом для лечения опухолей кожи (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) и карцином головы и шеи (Forastiere et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Это соединение также продемонстрировало потенциал для лечения поликистозного почечного заболевания (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), рака легкого и малярии. Лечение пациентов паклитакселом приводит к супрессии костного мозга (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et al., Cancer Chemotherapy Pocket Guide., 1998), что связано с продолжительным введением доз выше пороговой концентрации (50 нМ) (Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995).

Доцетаксел, (2R,3S)-N-карбокси-3-фенилизосерин, N-трет-бутиловый эфир, 13-эфир с 5 β -20-эпокси-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -гексагидрокситакс-11-ен-9-оном 4-ацетатом 2-бензоатом, тригидрат; является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций как TAXOTERE®. Доцетаксел показан для лечения рака молочной железы. Доцетаксел представляет собой полусинтетическое производное паклитаксела q.v., полученное с использованием природного предшественника 10-деацетил-баккатина III, который экстрагируют из хвои европейского тисового дерева. Дозограничающей токсичностью доцетаксела является нейтропения.

Алкалоиды барвинка представляют собой фаза-специфические противоопухолевые средства, выделяемые из растения барвинка. Алкалоиды барвинка действуют на M фазу (митоз) клеточного цикла пу-

тем связывания специфическим образом с тубулином. Соответственно, связанная молекула тубулина неспособна полимеризоваться в микротрубочки. Считается, что митоз останавливается в метафазе с последующей клеточной гибелью. Примеры алкалоидов барвинка включают, но не ограничиваются этим, винбластин, винкристин и винорелбин.

Винбластин, винкалейкобластин сульфат, является коммерчески доступным как VELBAN® в виде раствора для инъекций. Хотя он может быть показан в качестве терапии второй очереди различных солидных опухолей, он в первую очередь показан для лечения testикулярного рака и различных лимфом, включая болезнь Ходжкина; и лимфоцитарных и гистиоцитарных лимфом. Миелосупрессия является дозограничивающим побочным эффектом винбластина.

Винкристин, винкалейкобластин, 22-оксо-, сульфат, является коммерчески доступным как ON-COVIN® в виде раствора для инъекций. Винкристин показан для лечения острых лейкозов, а также нашел применение в схемах лечения ходжкинских и неходжкинских злокачественных лимфом. Аlopеция и неврологические эффекты являются наиболее распространенными побочными эффектами винкристина и в меньшей степени возникают эффекты миелосупрессии и желудочно-кишечный мукозит.

Винорелбин, 3',4'-дидегидро-4'-дезокси-C'-норвинкалейкобластин [R-(R*,R*)-2,3-дигидроксифутандиоат (1:2) (соль)], коммерчески доступный в виде раствора для инъекций винорелбина тартрата (NA-VELBINE®), представляет собой полусинтетический алкалоид барвинка. Винорелбин показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами, такими как цисплатин, для лечения различных солидных опухолей, в частности немелкоклеточного рака легкого, прогрессирующего рака молочной железы и гормоно-резистентного рака предстательной железы. Миелосупрессии являются наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом винорелбина.

Платиновые координационные комплексы представляют собой противораковые средства, которые не являются фаза-специфическими и которые являются интерактивными с ДНК. Платиновые комплексы проникают в опухолевые клетки, подвергаются гидратации и образуют внутри- и межцепочечные попечевые связи ДНК, вызывая неблагоприятные для опухоли биологические эффекты. Примеры платиновых координационных комплексов включают, но не ограничиваются этим, цисплатин и карбоплатин.

Цисплатин, цисдиамминихлорплатина, является коммерчески доступным как PLATINOL® в виде раствора для инъекций. Цисплатин, прежде всего, показан для лечения метастатического testикулярного рака и рака яичников, а также прогрессирующего рака мочевого пузыря. Основными дозограничивающими побочными эффектами цисплатина являются нефротоксичность, которую можно контролировать гидратацией, и диурез и ототоксичность.

Карбоплатин, платина, диаммин [1,1-цикlobутан-дикарбоксилат(2)-O,O'], является коммерчески доступным как PARAPLATIN® в виде раствора для инъекций. Карбоплатин, прежде всего, показан в качестве первого- и второочередного лечения прогрессирующей карциномы яичников. Супрессия костного мозга является дозограничивающей токсичностью карбоплатина.

Алкилирующие средства представляют собой противораковые средства, не являющиеся фаза-специфическими, и являются сильными электрофилами. Типично, алкилирующие средства образуют ковалентные связи путем алкилирования с ДНК через нуклеофильные группы молекулы ДНК, такие как фосфатные, амино, сульфидильные, гидроксильные, карбоксильные и имидазольные группы. Такое алкилирование разрывает функцию нуклеиновых кислот, приводя к клеточной гибели. Примеры алкилирующих средств включают, но не ограничиваются этим, азотный иприт, такой как циклофосфамид, мелфалан и хлорамбуцил; алкилсульфонаты, такие как бусульфан; соединения нитрозомочевины, такие как карmustин; и триазены, такие как дакарбазин.

Циклофосфамид, 2-[бис(2-хлорэтил)амино]тетрагидро-2Н-1,3,2-оксазафосфорин 2-оксид моногидрат, является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций или таблеток как CYTOXAN®. Циклофосфамид показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения злокачественных лимфом, множественных миелом и лейкозов. Аlopеция, тошнота, рвота и лейкопения являются наиболее распространенными дозограничивающими побочными эффектами циклофосфамида.

Мелфалан, 4-[бис(2-хлорэтил)амино]-L-фенилаланин, является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций или таблеток как ALKERAN®. Мелфалан показан для паллиативного лечения множественных миелом и неоперабельной эпителиальной карциномы яичника. Супрессия костного мозга является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом мелфалана.

Хлорамбуцил, 4-[бис(2-хлорэтил)амино]бензолбутановая кислота, является коммерчески доступным как LEUKERAN® в виде таблеток. Хлорамбуцил показан для паллиативного лечения хронического лимфатического лейкоза и злокачественных лимфом, таких как лимфосаркома, гиганто-клеточная фолликулярная лимфома и болезнь Ходжкина. Супрессия костного мозга является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом хлорамбуцила.

Бусульфан, 1,4-бутандиол диметансульфонат, является коммерчески доступным как MYLERAN® в виде таблеток. Бусульфан показан для паллиативного лечения хронического миелогенного лейкоза. Супрессия костного мозга является наиболее распространенным дозограничивающим побочными эффек-

тами бусульфана.

Кармустин, 1,3-[бис(2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина, является коммерчески доступным в виде отдельных флаконов, содержащих лиофилизированное вещество, как BiCNU®. Кармустин показан для паллиативного лечения в качестве отдельного средства или в сочетании с другими средствами для лечения опухолей головного мозга, множественных миелом, болезни Ходжкина и неходжкинских лимфом. Замедленная миелосупрессия является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом кармустина.

Дакарбазин, 5-(3,3-диметил-1-триазено)имидацол-4-карбоксамид, является коммерчески доступным в виде отдельных содержащих вещество флаконов как DTIC-Dome®. Дакарбазин показан для лечения метастатической злокачественной меланомы и в сочетании с другими средствами для второочередного лечения болезни Ходжкина. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее распространенными дозограничивающими побочными эффектами дакарбазина.

Противоопухолевые средства на основе антибиотиков представляют собой средства, не являющиеся фаза-специфическими, которые связываются или интеркалируют с ДНК. Типично, такое действие приводит к стабильным комплексам ДНК или разрыву цепочки, что разрушает обычную функцию нуклеиновых кислот, приводя к клеточной гибели. Примеры антибиотических противоопухолевых средств включают, но не ограничиваются этим, актиномицины, такие как дактиномицин, антрациклины, такие как даунорубицин и доксорубицин; и блеомицины.

Дактиномицин, также известный как Актиномицин D, является коммерчески доступным в форме для инъекций COSMEGEN®. Дактиномицин показан для лечения опухоли Вильмса и рабдомиосаркомы. Тошнота, рвота и анорексия являются наиболее распространенными дозограничивающими побочными эффектами дактиномицина.

Даунорубицин, (8S-цис)-8-ацетил-10-[(3-амино-2,3,6-тридезокси- α -L-ликсоэксопиранозил)окси]-7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендион гидрохлорид, является коммерчески доступным в виде липосомного препарата для инъекций DAUNOXOME® или в виде препарата для инъекций CERUBIDINE®. Даунорубицин показан для индукции ремиссии при лечении острого нелимфоцитарного лейкоза и прогрессирующей связанной с ВИЧ саркомой Капоши. Миелосупрессия является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом даунорубицина.

Доксорубицин, (8S,10S)-10-[(3-амино-2,3,6-тридезокси- α -L-ликсогексопиранозил)окси]-8-гликоловил, 7,8,9,10-тетрагидро-6,8,11-тригидрокси-1-метокси-5,12-нафтацендион гидрохлорид, является коммерчески доступным в виде препарата для инъекций RUBEX® или ADRIAMYCIN RDF®. Доксорубицин, прежде всего, показан для лечения острого лимфобластного лейкоза и острого миелобластного лейкоза, но он также является полезным компонентом для лечения некоторых солидных опухолей и лимфом. Миелосупрессии является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом доксорубицина.

Блеомицин, смесь цитотоксических гликопептидных антибиотиков, выделенных из штамма *Streptomyces verticillus*, является коммерчески доступным как BLENOXANE®. Блеомицин показан в качестве паллиативного лечения, как отдельное средство или в сочетании с другими средствами, сквамозно-клеточной карциномы, лимфом и тестикуллярных карцином. Легочная и кожная токсичность являются наиболее распространенными дозограничивающими побочными эффектами блеомицина.

Ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничиваются этим, эпиподофиллотоксины.

Эпиподофиллотоксины являются фаза-специфическими противоопухолевыми средствами, выделенными из растения мандрагоры. Эпиподофиллотоксины типично влияют на клетки в S и G2 фазах клеточного цикла путем образования тройного комплекса с топоизомеразой II и ДНК, вызывая разрывы цепи ДНК. Разрывы цепи аккумулируются, и затем следует клеточная гибель. Примеры эпиподофиллотоксинов включают, но не ограничиваются этим, этопозид и тенипозид.

Этопозид, 4'-деметил-эпиподофиллотоксин 9[4,6-0-(R)-этилиден- β -O-глюкопиранозид], является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций или капсул как VePESID® и является широкоизвестным как VP-16. Этопозид показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения тестикуллярного рака и немелкоклеточного рака легкого. Миелосупрессия является наиболее распространенным побочным эффектом этопозида. Случай лейкопении обычно менее тяжелые по сравнению с тромбоцитопенией.

Тенипозид, 4'-деметил-эпиподофиллотоксин 9[4,6-0-(R)-тенилиден- β -O-глюкопиранозид], является коммерчески доступным в виде раствора для инъекций VUMON® и является широкоизвестным как VM-26. Тенипозид показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения острого лейкоза у детей. Миелосупрессия является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом тенипозида. Тенипозид может вызывать как лейкопению, так и тромбоцитопению.

Антиметаболические противоопухолевые средства являются фаза-специфическими противоопухолевыми средствами, которые действуют на S-фазу (синтез ДНК) клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК или путем ингибирования синтеза пуринового или пиримидинового основания, ограничи-

вая, таким образом, синтез ДНК. Соответственно, S-фаза не осуществляется, приводя к клеточной гибели. Примеры антиметаболических противоопухолевых средств включают, но не ограничиваются этим, фторурацил, метотрексат, цитарabin, мекаптопурин, тиогуанин и гемцитабин.

5-Фторурацил, 5-фтор-2,4-(1Н,3Н)пиримидиндинон, является коммерчески доступным как фторурацил. Введение 5-фторурацила приводит к ингибиции синтеза тимидилата, а также включению как в РНК, так и в ДНК. Типичным результатом является клеточная гибель. 5-Фторурацил показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения карцином молочной железы, толстой кишки, прямой кишки, желудка и поджелудочной железы. Миелосупрессия и мукозит являются дозограничивающими побочными эффектами 5-фторурацила. Другие фторпиримидиновые аналоги включают 5-фтордезоксиуридин (флоксиридин) и 5-фтордезоксиуридин монофосфат.

Цитарабин, 4-амино-1-β-D-арабинофуранозил-2(1Н)-пиримидинон, является коммерчески доступным как CYTOSAR-U® и является широкоизвестным как Ara-C. Считается, что цитарабин обладает специфическим действием в S-фазе клеточного цикла путем ингибирования удлинения цепи ДНК посредством включения на конце цепи цитарабина в растущую цепь ДНК. Цитарабин показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения острого лейкоза. Другие цитидиновые аналоги включают 5-азаситидин и 2',2'-дифтордезоксицитидин (гемцитабин). Цитарабин вызывает лейкопению, тромбоцитопению и мукозит.

Меркаптопурин, 1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тион моногидрат, является коммерчески доступным как PURINETHOL®. Меркаптопурин обладает специфическим действием в S-фазе клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК, при этом механизм этого действия еще не определен. Меркаптопурин показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения острого лейкоза. Миелосупрессия и желудочно-кишечный мукозит являются ожидаемыми побочными эффектами меркаптопурина при высоких дозах. Полезным меркаптопуриновым аналогом является азатиоприн.

Тиогуанин, 2-амино-1,7-дигидро-6Н-пурин-6-тион, является коммерчески доступным как TABLOID®. Тиогуанин обладает специфическим действием в S-фазе клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК, при этом механизм этого действия еще не определен. Тиогуанин показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения острого лейкоза. Миелосупрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом введения тиогуанина. Однако имеют место желудочно-кишечные побочные эффекты, и они могут быть дозограничивающими. Другие пуриновые аналоги включают пентостатин, эритрогидроксинониладенин, флуараабин фосфат и кладрибин.

Гемцитабин, 2'-дезокси-2',2'-дифторцитидин моногидрохлорид (β -изомер), является коммерчески доступным как GEMZAR®. Гемцитабин обладает специфическим действием в S-фазе клеточного цикла и путем блокирования продвижения клеток через G1/S границу. Гемцитабин показан в сочетании с цис-платином для лечения локально прогрессирующего немелкоклеточного рака легкого и отдельно для лечения локально прогрессирующего рака поджелудочной железы. Миелосупрессия, включая лейкопению, тромбоцитопению и анемию, является наиболее распространенным дозограничивающим побочным эффектом введения гемцитабина.

Метотрексат, N-[4[[2,4-диамино-6-птеридинил]метил]метиламино]бензоил]-L-глутаминовая кислота, является коммерчески доступным как метотрексат натрий. Метотрексат обладает специфическим действием в S-фазе клеточного цикла путем ингибирования синтеза ДНК, reparации и/или репликации через ингибирование редуктазы дигидрофолиевой кислоты, которая необходима для синтеза пуриновых нуклеотидов и тимидилата. Метотрексат показан в качестве отдельного средства или в сочетании с другими химиотерапевтическими средствами для лечения хориокарциномы, менингеального лейкоза, неходжкинской лимфомы и карцином молочной железы, головы, шеи, яичника и мочевого пузыря. Миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения и анемия) и мукозит являются ожидаемыми побочными эффектами введения метотрексата.

Камптотеины, включая камптотецин и производные камптотецина, являются доступными или находятся в стадии разработки в качестве ингибиторов топоизомеразы I. Считается, что цитотоксическая активность камптотецина связана с его активностью ингибирования топоизомеразы I. Примеры камптотеинов включают, но не ограничиваются этим, иринотекан, топотекан и различные оптические формы 7-(4-метилпиперазинометилен)-10,11- этилендиокси-20-камптотецина, как описано ниже.

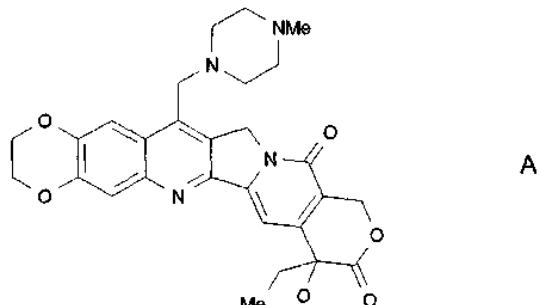
Иринотекан HCl, (4S)-4,11-диэтил-4-гидрокси-9-[(4-пиперидинопиперидино)карбонилокси]-1Н-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14-(4Н,12Н)-дион гидрохлорид, является коммерчески доступным как раствор для инъекций CAMPTOSAR®.

Иринотекан является производным камптотецина, который связывается вместе с его активным метаболитом SN-38 с комплексом топоизомераза I:ДНК. Считается, что цитотоксичность возникает в результате невосстанавливаемых двухцепочных разрывов, вызванных взаимодействием тройного комплекса топоизомераза I:ДНК:иринотекан или SN-38 с репликационными ферментами. Иринотекан пока-

зан для лечения метастатического рака толстой кишки или прямой кишки. Дозограничивающими побочными эффектами иринотекана HCl являются миелосупрессия, включая нейтропению и желудочно-кишечные эффекты, включая диарею.

Топотекан HCl, (S)-10-[(диметиламино)метил]-4-этил-4,9-дигидрокси-1Н-пирано[3',4',6,7]индолизино[1,2-*b*]хинолин-3,14-(4Н,12Н)-дион моногидрохлорид, является коммерчески доступным как раствор для инъекций HYCAMTIN®. Топотекан является производным камптотецина, который связывается с комплексом топоизомеразы I-ДНК и предотвращает объединение отдельных разрывов цепи, вызванных топоизомеразой I в ответ на деформацию кручения молекулы ДНК. Топотекан показан для второй очереди лечения метастатической карциномы яичника и мелкоклеточного рака легкого. Дозограничивающим побочным эффектом топотекана HCl является миелосупрессия, в основном нейтропения.

Также представляет интерес производное камптотецина формулы A, представленной ниже, находящееся в настоящее время в стадии разработки, включая формурацемической смеси (R,S), а также R- и S-энантиомеры



известные под химическим названием "7-(4-метилпиперазинометилен)-10,11-этилендиокси-20(R,S)-камптотецин (рацемическая смесь)", или "7-(4-метилпиперазинометилен)-10,11-этилендиокси-20(R)-камптотецин (R-энантиomer)", или "7-(4-метилпиперазинометилен)-10,11-этилендиокси-20(S)-камптотецин (S-энантиomer)". Такое соединение, а также родственные соединения описаны, включая способы их получения, в патентах США №№ 6063923; 5342947; 5559235; 5491237 и находящейся на одновременном рассмотрении патентной заявке США № 08/977217, поданной 24 ноября 1997 г.

Гормоны и гормональные аналоги являются полезными соединениями для лечения раковых заболеваний, где имеет место взаимосвязь между гормоном(гормонами) и ростом и/или отсутствием роста рака. Примеры гормонов и гормональных аналогов, полезных для лечения рака, включают, но не ограничиваются этим, адренокортикоиды, такие как преднизон и преднизолон, которые являются полезными для лечения злокачественной лимфомы и острого лейкоза у детей; аминоглутетимид и другие ингибиторы ароматазы, такие как анастразол, летрозол, воразол и экземестан, полезные для лечения адренокортикальных карцином и гормонозависимой карциномы молочной железы, содержащей рецепторы эстрогена; прогестрины, такие как мегестрол ацетат, полезный для лечения гормонозависимого рака молочной железы и эндометриальной карциномы; эстрогены, андрогены и антиандрогены, такие как флутамид, нильтамид, бикалутамид, ципротерон ацетат и 5α-редуктазы, такие как финастерид и диастерид, полезные для лечения карциномы простаты и доброкачественной гипертрофии простаты; антиэстрогены, такие как тамоксифен, торемифен, ралоксифен, дролоксифен, иодоксифен, а также селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMS), такие как описанные в патентах США №№ 5681835, 5877219 и 6207716, полезные для лечения гормонозависимой карциномы молочной железы и других восприимчивых типов рака; и гонадотропинвысвобождающий гормон (GnRH) и его аналоги, которые стимулируют высвобождение лютеинизирующего гормона (LH) и/или фолликулостимулирующего гормона (FSH) для лечения карциномы простаты, например агонисты и антагонисты LHRH, такие как гостерелин ацетат и лупролид.

Ингибиторы пути сигнальной трансдукции являются такими ингибиторами, которые блокируют или ингибируют химический процесс, который вызывает внутриклеточное изменение. Как это используется в настоящей заявке, указанное изменение представляет собой клеточную пролиферацию или дифференциацию. Ингибиторы сигнальной трансдукции, которые являются полезными в настоящем изобретении, включают ингибиторы тирозиновых киназ рецепторов, нерецепторных тирозиновых киназ, блокаторов SH2/SN3домена, сериновых/треониновых киназ, фосфотидилинозитол-3 киназ, передачи сигнала мио-инозита и Ras онкогенов.

Некоторые тирозиновые протеинкиназы катализируют фосфорилирование специфических тирозиновых остатков в различных белках, участвующих в регуляции клеточного роста. Такие тирозиновые протеинкиназы в широком смысле могут быть классифицированы как рецепторные или нерецепторные киназы.

Тирозиновые киназы рецепторов представляют собой трансмембранные белки, содержащие внеклеточный лигандсвязывающий домен, трансмембранный домен и тирозинкиназный домен. Тирозиновые киназы рецепторов участвуют в регуляции клеточного роста, и их, как правило, называют рецепторами фактора роста. Несоответствующая или неконтролируемая активация многих таких киназ, т.е. аберрантная активность киназного рецептора факторов роста, например, посредством сверхэкспрессии или мута-

ции, как было показано, приводит к неконтролируемому клеточному росту. Соответственно, аберрантную активность таких киназ связывают с ростом злокачественной ткани. Соответственно, ингибиторы таких киназ могли бы обеспечить способы лечения рака. Рецепторы факторов роста включают, например, рецептор эпидермального фактора роста (EGFr), рецептор фактора роста, продуцируемого тромбоцитами (PDGFr), erbB2, erbB4, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFr), области гомологии тирозинкиназы с иммуноглобулинподобным и эпидермальным фактором роста (TIE-2), рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF1), макрофагальный колониестимулирующий фактор (cfms), BTK, ckit, cmet, рецепторы фактора роста фибробластов (FGF), рецепторы Trk (TrkA, TrkB и TrkC), рецепторы эфрина (eph) и RET protoонкоген. Некоторые ингибиторы рецепторов факторов роста в настоящее время находятся в стадии разработки и включают антагонисты лигандов, антитела, ингибиторы тирозиновой киназы и антисмыловые олигонуклеотиды. Рецепторы факторов роста и средства, которые ингибируют функцию рецептора фактора роста, описаны, например, в Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6): 803-818; Shawver et al. DDT Vol. 2, No. 2 February 1997; и Lofts, F.J. et al., "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Тирозиновые киназы, которые не являются киназами рецепторов факторов роста, называются нерецепторными тирозиновыми киназами. Нерецепторные тирозиновые киназы для использования в настоящем изобретении, которые являются мишениями или потенциальными мишениями противораковых лекарственных средств, включают cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (киназа фокальной адгезии), тирозиновая киназа Brutons и Bcr-Abl. Такие нерецепторные киназы и средства, которые ингибируют функцию нерецепторных тирозиновых киназ, описаны в Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem. Cell. Research 8 (5): 465-80; и Bolen, J. B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404.

Блокаторы SH2/SH3 домена представляют собой средства, которые разрушают связывание SH2 или SH3 домена в различных ферментах или адапторных белках, включая PI3-K p85 субъединицу, киназы семейства Src, адапторные молекулы (Shc, Crk, Nek, Grb2) и Ras-GAP. SH2/SH3 домены в качестве мишней для противораковых лекарственных средств обсуждаются в Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Ингибиторы сериновой/треониновой киназы, включая блокаторы каскада MAP киназы, которые включают блокаторы Raf киназ (rafk), митоген или внеклеточно регулируемых киназ (MEK) и внеклеточно регулируемых киназ (ERK); и блокаторы членов семейства протеинкиназы C, включая блокаторы PKC (α , β , γ , ϵ , μ , λ , τ , ζ), семейства IkB киназ (IKKa, IKKb), PKB семейства киназ, членов семейства akt киназ и TGF β -рецепторных киназ. Такие сериновые/треониновые киназы и их ингибиторы описаны в Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A. and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A. and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; в патенте США № 6268391; и Martinez-lacaci, L., et al., Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Ингибиторы членов семейства фосфотидилинозитол-3 киназ, включая блокаторы PI3-киназы, ATM, DNA-PK и Ki, также могут быть полезными в настоящем изобретении. Такие киназы обсуждаются в 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; и Zhong, H. et al., Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

Также в настоящем изобретении представляют интерес ингибиторы сигнальной активности миоинозитола, такие как блокаторы фосфолипазы С и аналоги миоинозитола. Такие ингибиторы сигнала описаны в Powis, G. And Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Другая группа ингибиторов путей сигнальной трансдукции представляет собой ингибиторы Ras онкогена. Такие ингибиторы включают ингибиторы фарнезилтрансферазы, геранилгеранилтрансферазы и CAAX протеаз, а также антисмыловые олигонуклеотиды, рибозимы и иммунотерапевтические средства. Было показано, что такие ингибиторы блокируют активацию ras в клетках, содержащих мутант ras дикого типа, действуя, таким образом, как антипролиферативные средства. Ингибирование Ras онкогена обсуждаются в 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; и BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423 (3) :19-30.

Как указано выше, антитела, направленные против связывания лиганда киназного рецептора, также могут служить в качестве ингибиторов сигнальной трансдукции. Эта группа ингибиторов путей сигнальной трансдукции включает использование гуманизированных антител к внеклеточному лиганд-связывающему домену рецепторных тирозиновых киназ. Например, Imclone C225 EGFR специфическое антитело (см. Green, M.C. et al., Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); Herceptin® erbB2 антитело (см. Tyrosome Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family

Receptor Tyrosine Kinases, Breast Cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); и 2CB VEGFR2 специфическое антитело (см. 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).

Ингибиторы связанных с ангиогенезом нерецепторных киназ также могут быть полезными в настоящем изобретении. Ингибиторы связанных с ангиогенезом VEGFR и TIE2 обсуждаются выше в связи с ингибиторами сигнальной трансдукции (оба рецептора представляют собой тирозиновые киназы). Ангиогенез, как правило, связывают с передачей сигнала erbB2/EGFR, поскольку было показано, что ингибиторы erbB2 и EGFR ингибируют ангиогенез, преимущественно экспрессию VEGF. Соответственно, ингибиторы нерецепторных тирозиновых киназ можно использовать в сочетании с соединениями по настоящему изобретению. Например, анти-VEGF антитела, которые не распознают VEGFR (рецепторная тирозиновая киназа), но связываются с лигандом; малые молекулы-ингибиторы интегрина ($\alpha_v\beta_3$), которые ингибируют ангиогенез; эндостатин и ангиостатин (не-PTK) также могут быть полезными в сочетании с соединениями, раскрытыми в настоящем изобретении (см. Bruns C.J. et al. (2000), Cancer Res., 60: 2926-2935; Schreiber A.B., Winkler M.E. and Deryck R. (1986), Science, 232: 1250-1253; Yen L. et al. (2000), Oncogene 19: 3460-3469).

Средства, используемые в иммунотерапии, также могут быть полезными в сочетании с соединениями формулы (I). Существует ряд иммунологических стратегий для генерации иммунного ответа. Эти стратегии, в основном, относятся к области противоопухолевой вакцинации. Эффективность иммунологических подходов можно существенно повысить посредством комбинированного ингибирования сигнальных путей с использованием малой молекулы-ингибитора. Обсуждение подхода на основе иммунологических методов/ противоопухолевой вакцины против erbB2/EGFR можно найти в Reilly R.T. et al. (2000), Cancer Res. 60: 3569-3576; и Chen Y., Hu D., Eling D.J., Robbins J. and Kipps T.J. (1998), Cancer Res. 58: 1965-1971.

Средства, используемые в проапоптических программах лечения (например, bcl-2 антисмыловые олигонуклеотиды), также можно использовать в комбинации по настоящему изобретению. Члены Bcl-2 семейства белков блокируют апоптоз. Поэтому повышающую регуляцию bcl-2 связывают с резистентностью к химическому воздействию. Исследования показали, что эпидермальный фактор роста (EGF) стимулирует антиапоптические члены bcl-2 семейства (т.е. mcl-1). Поэтому стратегии, разработанные для понижающей регуляции экспрессии bcl-2 в опухолях, продемонстрировали клиническую выгоду и в настоящее время находятся в фазе II/III испытаний, а именно антисмыловой олигонуклеотид Genta's G3139 bcl-2. Такие проапоптические стратегии с использованием стратегии антисмыловых олигонуклеотидов для bcl-2 обсуждаются в Water J.S. et al. (2000), J. Clin. Oncol. 18: 1812-1823; и Kitada S. et al. (1994), Antisense Res. Dev. 4: 71-79.

Ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла ингибируют молекулы, участвующие в контроле клеточного цикла. Семейство протеинкиназ, которые называют циклинзависимыми киназами (CDK), и их взаимодействие с семейством белков, которые называют циклинами, контролирует продвижение через эукариотический клеточный цикл. Координированная активация и инактивация различных циклин/CDK комплексов необходима для нормального продвижения через клеточный цикл. Некоторые ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла находятся в стадии разработки. Например, примеры циклинзависимых киназ, включая CDK2, CDK4 и CDK6, и их ингибиторы описаны, например, в Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2): 215-230.

В одном варианте воплощения изобретения способ лечения рака в соответствии с настоящим изобретением включает совместное введение соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного противоопухолевого средства, такого как средство, выбранное из группы, включающей средства, направленные против организации микротрубочек, платиновые координационные комплексы, алкилирующие средства, антибиотики, ингибиторы топоизомеразы II, антиметаболиты, ингибиторы топоизомеразы I, гормоны и гормональные аналоги, ингибиторы путей сигнальной трансдукции, ингибиторы ангиогенеза, связанного с нерецепторными тирозинкиназами, иммунотерапевтические средства, проапоптические средства и ингибиторы передачи сигнала клеточного цикла.

Поскольку фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению являются активными в качестве ингибиторов АКТ, они демонстрируют терапевтическую пользу в лечении рака и артрита.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести рака, выбранного из рака головного мозга (gliомы), глиобластомы, синдрома Ванпаян-Зонана, болезни Коудена, болезни Lhermitte-Duclos, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, опухоли Вильмса, саркомы Эвинга, рабдомиосаркомы, эпендиомы, медуллобластомы, рака толстой кишки, головы и шеи, легкого, печени, меланомы, рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гигант-клеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, волосисто-клеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмацитомы, иммунобластного крупно-клеточного лейкоза, мантийно-клеточного лейкоза, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, множественной миеломы, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиело-

цитарного лейкоза, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака легкого, рака вульвы, цервикального рака, рака эндометрия, рака мочеиспускательной системы, мезотелиомы, рак пищевода, рак слюнной железы, гепатоцеллюлярного рака, рак желудка, назофарингеальный рак, букального рака, рака полости рта, GIST (желудочно-кишечной стромальной опухоли) и тестикулярного рака.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести рака, выбранного из рака головного мозга (gliомы), глиобластом, синдрома Bannayan-Zonana, болезни Коудена, болезни Lhermitte-Duclos, рака молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, почки, легкого, печени, меланомы, рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, саркомы и рака щитовидной железы.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способу лечения или облегчения тяжести рака, выбранного из рака яичников, молочной железы, поджелудочной железы и предстательной железы.

Выделение и очистка His-меченного AKT1 (аминокислоты 136-480).

Клетки насекомого, экспрессирующие His-меченный AKT1 (аминокислоты 136-480), лизировали в 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 20 mM имидазола; pH 7,5, с использованием polytron (5 мл лизисного буфера/г клеток). Клеточный дебрис удаляли путем центрифугирования при 28000×g в течение 30 мин. Супернатант фильтровали через 4,5-микронный фильтр, затем загружали на никель-хелатирующую колонку, предварительно уравновешенную лизисным буфером. Колонку промывали 5 колончными объемами (CV) лизисного буфера, затем 5 CV 20% буфера В, где буфер В представлял собой 25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM имидазола; pH 7,5. His-меченный AKT1 (аминокислоты 136-480) элюировали с использованием 20-100% линейного градиента буфера В 10 CV. Полученные в результате элюирования фракции His-меченного AKT1 (136-480) объединяли и разбавляли 3-кратно буфером С, где буфер С представлял собой 25 mM HEPES, pH 7,5. Образец затем хроматографировали через колонку Q-Sepharose HP, предварительно уравновешенную буфером С. Колонку промывали 5 CV буфера С, затем постадийно элюировали при помощи 5 CV 10% D, 5 CV 20% D, 5 CV 30% D, 5 CV 50% D и 5 CV 100% D; где буфер D представлял собой 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl; pH 7,5. Фракции, содержащие His-меченный AKT1 (аминокислоты 136-480), объединяли и концентрировали в концентраторе с молекулярно-массовой отсечкой 10 кДа. His-меченный AKT1 (аминокислоты 136-480) хроматографировали через колонку для гель-фильтрации Superdex 75, предварительно уравновешенную 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 1 mM DTT; pH 7,5. Фракции, содержащие His-меченный AKT1 (аминокислоты 136-480), исследовали с использованием SDS-PAGE и масс-спектрометрии. Белок объединяли, концентрировали и замораживали при -8°C.

His-меченный AKT2 (аминокислоты 138-481) и His-меченный AKT3 (аминокислоты 135-479) выделяли и очищали таким же образом.

Ферментный анализ His-меченного AKT.

Соединения по настоящему изобретению были испытаны на активность ингибиования сериновой протеинкиназы AKT 1, 2 и 3 в анализах фосфорилирования субстрата. В этих анализах исследуют способность малых молекул органических соединений ингибировать фосфорилирование серина пептидного субстрата. В анализах фосфорилирования субстрата используют каталитические домены AKT 1, 2 или 3. AKT 1, 2 и 3 также являются коммерчески доступными от Upstate USA, Inc. В данном способе измеряют способность выделенного фермента катализировать перенос γ-фосфата из АТФ на сериновый остаток биотинилированного синтетического пептида SEQ ID NO: 1 (биотин-аhx-ARKRERAYSFGHNA-амид). Фосфорилирование субстрата определяли с использованием следующей процедуры.

Анализы осуществляли в 384-луночных U-донных белых планшетах. 10 нМ активированного AKT фермента инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре в анализируемом объеме 20 мкл, содержащем 50 mM MOPS, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 4 мкМ АТФ, 8 мкМ пептида, 0,04 мкКи [³³P] АТФ/лунка, 1 mM CHAPS, 2 mM DTT и 1 мкл испытуемого соединения в 100% DMSO. Реакцию останавливали добавлением 50 мкл смеси SPA шариков (PBS Дульбекко без Mg²⁺ и Ca²⁺, 0,1% Triton X-100, 5 mM EDTA, 50 мкМ АТФ, 2,5 мг/мл покрытых стрептавидином SPA шариков). Планшет герметично закрывали, шарикам давали осадиться в течение ночи и затем планшет считывали в сцинтилляционном счетчике Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

Данные для получения кривых доза-ответ наносили на график как % от контроля, рассчитанный с использованием формулы сокращения данных 100·(U1-C2)/(C1-C2) против концентрации соединения, где U представляет собой неизвестное значение, C1 представляет собой среднее значение контроля, полученное для DMSO, и C2 представляет собой среднее значение контроля, полученное для 0,1M EDTA. Данные соответствуют кривой, описанной как $y = (V_{max} \cdot x) / (K + x)$, где V_{max} представляет собой верхнюю асимптоту, и K представляет собой ИК50.

Клонирование полноразмерного человеческого (FL) AKT1.

Полноразмерный AKT1 ген человека амплифицировали при помощи ПЦР из плазиды, содержащей миристилированный-AKT1-ER (подарок от Robert T. Abraham, Duke University under MTA, описанный в Klippel et al. Molecular and Cellular Biology 1998, Vol. 18, p. 5699) с использованием 5' праймера:

SEQ ID NO: 2, 5' TATATAGGATCCATGAGCGACGTGGC 3' и 3' праймера: SEQ ID NO: 3, AAATTCTCGAGTCAGGCCGTGCTGCTGG 3'. Для целей клонирования 5' праймер включал BamHI сайт, а 3' праймер включал Xhol сайт. Полученный ПЦР продукт субклонировали в pcDNA3 в виде BamHI/Xhol фрагмента. Мутация в последовательности (TGC), кодирующей Цистеин²⁵, была преобразована в AKT1 последовательность (CGC) дикого типа, кодирующую Аргинин²⁵, посредством сайт-направленного мутагенеза с использованием набора для сайт-направленного мутагенеза QuikChange® (Stratagene). Использовали мутагенный праймер AKT1: SEQ ID NO: 4, 5' ACCTGGCGGCCACGCTACTCCTCC и селективный праймер: SEQ ID NO: 5, 5' CTCGAGCATGCAAC-TAGAGGGCC (разработан для разрушения XbaI сайта в сайте множественного клонирования рcДНК3) в соответствии с предложениями изготовителя. В целях экспрессии/очистки AKT1 выделяли в виде BamHI/Xhol фрагмента и клонировали в BamHI/Xhol сайты pFastbacHTb (Invitrogen).

Экспрессия полноразмерного человеческого AKT1.

Экспрессию осуществляли с использованием бакуловирусной системы экспрессии BAC-to-BAC от Invitrogen (catalog # 10359-016). Вкратце, 1) кДНК переносили из FastBac вектора в бакмидную ДНК, 2) бакмидную ДНК выделяли и использовали для трансфекции клеток насекомого Sf9, 3) вирус продуцировали в Sf9 клетках, 4) Т.п. клетки инфицировали этим вирусом и направляли для очистки.

Очистка полноразмерного человеческого AKT1.

Для очистки полноразмерного AKT1 130 г клеток sf9 (партия # 41646WO2) ресуспендировали в лизисном буфере (буфер A, 1 л, pH 7,5), содержащем 25 mM HEPES, 100 mM NaCl и 20 mM имидазола. Лизис клеток осуществляли при помощи Avestin (2 прохода при 15-20 К ф/дюйм²). Клеточный дебрис удаляли путем центрифугирования при 16 К об/мин в течение 1 ч и супернатант связывали с 10 мл шариков Nickel Sepharose HP при 4°C в течение ночи. Шарики затем переносили в колонку и связанное вещество элюировали буфером B (25 mM HEPES, 100 mM NaCl, 300 mM имидазол, pH 7,5). Полученные в результате элюирования фракции AKT объединяли и разбавляли 3-кратно с использованием буфера C (25 mM HEPES, 5 mM DTT; pH 7,5). Образец фильтровали и хроматографировали через 10-мл Q-HP колонку, предварительно уравновешенную буфером C, при 2 мл/мин.

Колонку Q-HP промывали 3 колоночными объемами (CV) буфера C, затем постадийно элюировали при помощи 5 CV 10% D, 5 CV 20% D, 5 CV 30% D, 5 CV 50% D и 5 CV 100% D; где буфер D представлял собой 25 mM HEPES, 1000 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7,5. Собирали фракции 5 мл. AKT, содержащие фракции, объединяли и концентрировали до 5 мл. Белок затем загружали в 120-мл колонку Superdex 75 для разделения по размеру, которая была предварительно уравновешена 25 mM HEPES, 200 mM NaCl, 5 mM DTT; pH 7,5. Собирали 2,5-мл фракции.

Полученные в результате элюирования фракции AKT1 объединяли, разделяли на аликвоты (1 мл) и хранили при -8°C. Использовали масс-спектрометрический и SDS-PAGE анализ для подтверждения чистоты и идентичности очищенного полноразмерного AKT1.

Полноразмерный AKT2 и полноразмерный AKT3 клонировали, экспрессировали и очищали таким же образом.

Ферментный анализ AKT.

Соединения по настоящему изобретению были испытаны на активность ингибиования сериновой протеинкиназы AKT 1, 2 и 3 в анализа фосфорилирования субстрата. В этих анализа исследуют способность малых молекул органических соединений ингибировать фосфорилирование серина пептидного субстрата. В анализа фосфорилирования субстрата используют каталитические домены AKT 1, 2 или 3. AKT 1, 2 и 3 также являются коммерчески доступными от Upstate USA, Inc. В данном способе измеряют способность выделенного фермента катализировать перенос γ-фосфата из АТФ на сериновый остаток биотинилированного синтетического пептида SEQ ID NO: 1 (биотин-ahx-ARKRERAYSFGHNA-амид). Фосфорилирование субстрата определяли с использованием следующей процедуры.

Анализы осуществляли в 384-луночных U-донных белых планшетах. 10 нМ активированного AKT ферmenta инкубировали в течение 40 мин при комнатной температуре в анализируемом объеме 20 мкл, содержащем 50 mM MOPS, pH 7,5, 20 mM MgCl₂, 4 мкМ АТФ, 8 мкМ пептида, 0,04 мкКи [g-³³P] АТФ/лунка, 1 мМ CHAPS, 2 mM DTT и 1 мкл испытываемого соединения в 100% DMSO. Реакцию останавливали добавлением 50 мкл смеси SPA шариков (PBS Дульбекко без Mg²⁺ и Ca²⁺, 0,1% Triton X-100, 5 mM EDTA, 50 мкМ АТФ, 2,5 мг/мл покрытых стрептавидином SPA шариков). Планшет герметично закрывали, шарикам давали осесть в течение ночи и затем планшет считывали в сцинтилляционном счетчике Packard Topcount Microplate Scintillation Counter (Packard Instrument Co., Meriden, CT).

Данные для получения кривых доза-ответ наносили на график как % от контроля, рассчитанный с использованием формулы сокращения данных 100·(U1-C2)/(C1-C2) против концентрации соединения, где U представляет собой неизвестное значение, C1 представляет собой среднее значение контроля, полученное для DMSO, и C2 представляет собой среднее значение контроля, полученное для 0,1M EDTA. Данные соответствуют кривой, описанной как $y = (V_{max} \cdot x) / (K + x)$, где V_{max} представляет собой верхнюю асимптоту, и K представляет собой ИК50.

Соединения по настоящему изобретению были испытаны на активность против AKT1, AKT2 и

АКТ3 в одном или нескольких из описанных выше анализов. Большая часть соединений примеров были испытаны, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте они показали значение рИК50: ≥5,9 против полноразмерного АКТ1; ≥5,0 против полноразмерного АКТ2 и ≥5,0 против полноразмерного АКТ3.

Соединения примеров 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 и 259 были испытаны, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте они показали значение рИК50: ≥8,6 против полноразмерного АКТ1 и ≥7,5 против полноразмерного АКТ2. Большая часть соединений примеров 31, 32, 91, 95, 120, 128, 140, 161, 167, 169, 170, 190, 222, 225, 237, 249, 258 и 259 были испытаны, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте они показали значение рИК50: ≥7,6 против полноразмерного АКТ3.

Соединение примера 96 было испытано, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте оно показало значение рИК50, равное 9,0 против полноразмерного АКТ1; равное 8,0 против полноразмерного АКТ2 и равное 8,8 против полноразмерного АКТ3.

Соединение примера 137 было испытано, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте оно показало значение рИК50, равное 9,0 против полноразмерного АКТ1; равное 7,8 против полноразмерного АКТ2 и равное 8,4 против полноразмерного АКТ3.

Соединение примера 224 было испытано, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте оно показало значение рИК50, равное 8,7 против полноразмерного АКТ1 и равное 7,8 против полноразмерного АКТ2.

Соединение примера 161 было испытано, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте оно показало значение рИК50, равное 8,8 против полноразмерного АКТ1; равное 7,5 против полноразмерного АКТ2 и равное 7,6 против полноразмерного АКТ3.

Соединение примера 222 было испытано, в основном, в соответствии с описанными выше ферментными анализами АКТ, и по меньшей мере в одном осуществленном эксперименте оно показало значение рИК50, равное 8,8 против полноразмерного АКТ1 и равное 7,9 против полноразмерного АКТ2 и равное 8,5 против полноразмерного АКТ3.

В представленных выше данных рИК50 определяется как $-\log(\text{ИК50})$, где значение ИК50 выражено в единицах молярности.

Фармацевтически активные соединения, входящие в объем настоящего изобретения, являются полезными в качестве ингибиторов АКТ у млекопитающих, в частности человека, нуждающихся в этом.

Настоящее изобретение поэтому обеспечивает способ лечения рака, артрита и других состояний, требующих ингибирования АКТ, который включает введение эффективного соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольваты или пролекарства. Соединения формулы (I) также обеспечивают способ лечения указанных выше болезненных состояний благодаря продемонстрированной ими способности действовать как ингибиторы АКТ. Лекарственное средство можно вводить пациенту, нуждающемуся в этом, любым традиционным способом введения, включая, но не ограничиваясь этим, внутривенный, внутримышечный, пероральный, подкожный, внутрикожный и парентеральный.

Фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению включают в удобные лекарственные формы, такие как капсулы, таблетки или препараты для инъекций. Используют твердые или жидкие фармацевтические носители. Твердые носители включают крахмал, лактозу, дигидрат сульфата кальция, белую глину, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Жидкие носители включают сироп, арахисовое масло, оливковое масло, физиологический раствор и воду. Таким же образом, носитель или разбавитель может включать любое вещество пролонгированного высвобождения, такое как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, отдельно или вместе с воском. Количество твердого носителя варьирует в широких пределах, но предпочтительно оно составляет от около 25 мг до около 1 г на единицу дозирования. Когда используют жидкий носитель, препарат будет в форме сиропа, эликсира, эмульсии, мягкой желатиновой капсулы, стерильной жидкости для инъекций, например в ампуле, или водной или неводной жидкой супензии.

Фармацевтические препараты получают, следуя традиционным приемам, используемым в фармацевтической химии, включая смешивание, гранулирование и прессование, если это необходимо, для препарата в форме таблеток, или смешивание, заполнение и растворение ингредиентов, как это является подходящим, с получением желаемых продуктов для перорального или парентерального введения.

Дозы фармацевтически активных соединений по настоящему изобретению в фармацевтических стандартных лекарственных формах, описанных выше, должны представлять собой эффективное нетоксичное количество, предпочтительно выбираемое в пределах 0,001-100 мг/кг активного соединения, предпочтительно 0,001-50 мг/кг. При лечении человека, нуждающегося в ингибиторе АКТ, выбранную дозу предпочтительно вводят 1-6 раз в день, перорально или парентерально. Предпочтительные формы

парентерального введения включают местное, ректальное, чрескожное введение, введение путем инъекции и непрерывное введение путем инфузии. Пероральные стандартные лекарственные формы для введения человеку предпочтительно содержат от 0,05 до 3500 мг активного соединения. Пероральное введение с использованием более низких доз является предпочтительным. Однако также можно использовать парентеральное введение при более высоких дозах, когда это является безопасным и удобным для пациента.

Оптимальные дозы для введения легко может определить специалист в данной области, и они варьируют в зависимости от конкретного используемого ингибитора АКТ, активности препарата, способа введения и стадии болезненного состояния. Дополнительные факторы, зависящие от конкретного пациента, принимающего лечение, включая возраст пациента, массу тела, режим питания и время введения, могут вызвать необходимость корректировки доз.

Способ по настоящему изобретению индукции активности ингибирования АКТ у млекопитающих, включая человека, включает введение субъекту, нуждающемуся в такой активности, эффективного ингибирующего Akt количества фармацевтически активного соединения по настоящему изобретению.

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для использования в качестве ингибитора АКТ.

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для использования в терапии.

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для использования в лечении рака.

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для использования в лечении артрита.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию для использования в качестве ингибитора АКТ, которая включает соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию для использования для лечения рака, которая включает соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию для использования в лечении артрита, которая включает соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

Не ожидают никаких неприемлемых токсикологических эффектов соединений по настоящему изобретению при их введении в соответствии с настоящим изобретением.

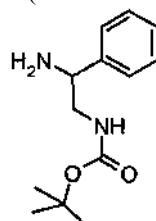
Кроме того, фармацевтически активные соединения по настоящему изобретению можно совместно вводить с дополнительными активными ингредиентами, такими как другие соединения, известные для лечения рака или артрита, или соединения, известные как применяемые в сочетании с ингибитором АКТ.

Считается, что специалист в данной области без каких-либо дополнительных усилий, используя представленное выше описание, сможет применить настоящее изобретение в его самом широком объеме. Представленные ниже примеры поэтому следует рассматривать лишь как иллюстративные, а не ограничивающие каким-либо образом настоящего изобретения.

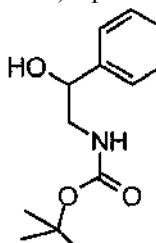
Экспериментальная часть

Соединения примеров 1-328 легко получают в соответствии со схемами 1-3 или аналогичными способами.

Получение 1. Получение 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата

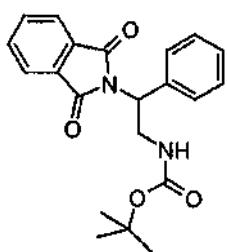


а) 1,1-Диметилэтил (2-гидрокси-2-фенилэтил)карбамат



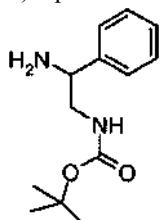
К раствору 2-амино-1-фенилэтанола (5 г, 36,4 ммоль) в ТГФ (182 мл) при 25°C добавляли Вос₂O (8,7 г, 40,1 ммоль) одной порцией. Через 0,5 ч раствор концентрировали и остаток использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z=238 (M+H)⁺.

б) 1,1-Диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2-фенилэтил]карбамат



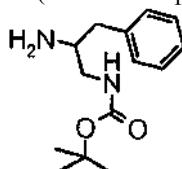
К раствору 1,1-диметилэтил (2-гидрокси-2-фенилэтил)карбамата (2 г, 8,44 ммоль), фталимида (1 г, 7,03 ммоль) и трифенилfosфина (2,76 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (35 мл) при 25°C добавляли DEAD (1,7 мл, 10,5 ммоль) по каплям. Через 0,5 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 15% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 80%) в виде белого пенистого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z=367 ($M+H$)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамат

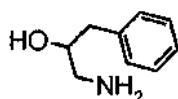


Раствор 1,1-диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2-фенилэтил]карбамата (2 г, 5,46 ммоль) и либо MeNH₂ (40 мас.% в H₂O, 10 экв.), либо NH₂NH₂ (10 экв.) в MeOH (0,5M, 10 мл) нагревали до 60°C в герметично закрытой пробирке. Через 12 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния-сухая нагрузка, 2% MeOH в DCM (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 85%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z=237 ($M+H$)⁺.

Получение 2. Получение 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата

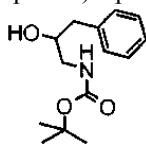


а) 1-Амино-3-фенил-2-пропанол



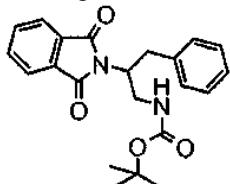
Раствор 2-(фенилметил)оксирана (7,5 г, 56,3 ммоль) в NH₄OH (100 мл) перемешивали при 25°C в герметично закрытой пробирке. Через 12 ч раствор концентрировали и использовали непосредственно сразу: LCMS (ES) m/e 152 ($M+H$)⁺.

б) 1,1-Диметилэтил (2-гидрокси-3-фенилпропил)карбамат



К раствору 1-амино-3-фенил-2-пропанола (7,6 г, 50 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляли (Boc)₂O (12,0 г, 55 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле (5% MeOH в DCM (0,5% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (13,1 г, 91%) в виде прозрачного желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 252 ($M+H$)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]карбамат

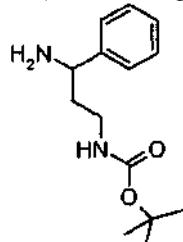


К раствору 1,1-диметилэтил (2-гидрокси-3-фенилпропил) карбамата (10,0 г, 39,8 ммоль), PPh₃ (12,5 г, 47,8 ммоль) и фталимида (6,44 г, 43,8 ммоль) в ТГФ (125 мл) при комнатной температуре добавляли

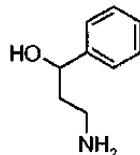
DEAD (9,4 мл, 59,7 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 1 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (12,6 г, 83%): ЖХМС (ES) m/z 381 ($M+H$)⁺.

d) 1,1-Диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат NH_2NH_2 (12,5 мл, 394 ммоль) добавляли к ТГФ/MeOH (50 мл/50 мл) раствору 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамат (7,5 г, 19,7 ммоль) и перемешивали при 50°C в герметично закрытой системе. Через 12 ч твердые вещества отфильтровывали, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 0,5% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (3,75 г, 76%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 251 ($M+H$)⁺.

Получение 3. Получение 1,1-диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)карбамата

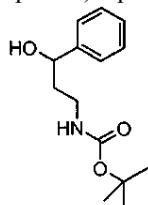


a) 3-Амино-1-фенил-1-пропанол



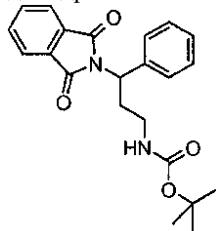
Бензоилацетонитрил (2 г, 13,8 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли по каплям через капельную воронку к 0°C раствору LAH (1,6 г, 41,3 ммоль) в ТГФ (35 мл). Полученный раствор нагревали до 25°C и затем нагревали до 60°C еще в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C добавляли по каплям насыщенный раствор тартрата натрия-калия и раствор экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5-8% MeOH в DCM (1% NH₄OH)) с получением аминоспирта (1,4 г, 67%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/z = 152 ($M+H$)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил (3-гидрокси-3-фенилпропил)карбамат



3-Амино-1-фенил-1-пропанол (1,4 г, 9,27 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли одной порцией Вос₂O (2,4 г, 11,1 ммоль). Через 30 мин раствор концентрировали и остаток очищали через диоксид кремния (0,5-1% MeOH в DCM (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 69%) в виде беловатого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 152 ($M+H$)⁺.

c) 1,1-Диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]карбамат

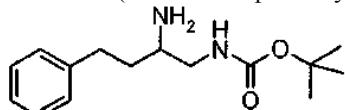


К раствору 1,1-диметилэтил (3-гидрокси-3-фенилпропил) карбамата (3 г, 11,95 ммоль), PPh₃ (4 г, 15,5 ммоль) и фталимида (1,8 г, 11,95 ммоль) в ТГФ (60 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (2,4 мл, 15,5 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 1 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAc, 4:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,2 г, 48%): ЖХМС (ES) m/z = 381 ($M+H$)⁺.

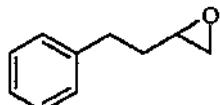
d) 1,1-Диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)карбамат NH_2NH_2 (1,8 мл, 57,7 ммоль) добавляли к ТГФ/MeOH (1:1, 30 мл) раствору 1,1-диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]карбамата (2,2 г, 5,79 ммоль) и перемешивали при 50°C в герметично закрытой системе.

Через 12 ч твердые вещества отфильтровывали, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 1% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 76%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

Получение 4. Получение 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамата

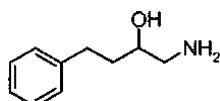


a) 2-(2-Фенилэтил)оксиран



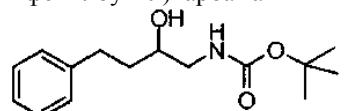
3-Хлорбензолкарбопероксислоту (12,1 г, 54,0 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 3-бутен-1-илбензола (7,15 г, 54,1 ммоль) в CH₂Cl₂ при 0°C с последующим нагреванием до 25°C в течение ночи. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ и смесь разделяли и полученное прозрачное масло (8,0 г, колич.) использовали далее без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 149 (M+H)⁺.

b) 1-Амино-4-фенил-2-бутанол



2-(2-Фенилэтил)оксиран (8,0 г, 54 ммоль) помещали в герметично закрытую пробирку с 7н. NH₃-MeOH (130 мл) и перемешивали в течение 2 ч при 70°C с последующим концентрированием до прозрачного масла (и использовали без дополнительной очистки на следующей стадии).

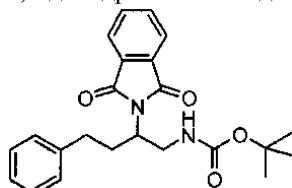
c) 1,1-Диметилэтил (2-гидрокси-4-фенилбутил)карбамат



1-Амино-4-фенил-2-бутанол (7,4 г, 50,0 ммоль) растворяли в ТГФ (50 мл) и добавляли одной порцией Вос₂O (13 г, 59,6 ммоль).

Через 30 мин раствор концентрировали и остаток очищали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в DCM (0,5% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (13,1 г, 91%) в виде прозрачного желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 266 (M+H)⁺.

d) 1,1-Диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-4-фенилбутил]карбамат

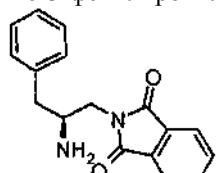


К раствору 1,1-диметилэтил (2-гидрокси-4-фенилбутил)карбамата (3,0 г, 11,4 ммоль), PPh₃ (3,6 г, 13,7 ммоль) и фталимида (1,84 г, 12,5 ммоль) в ТГФ (60 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (1,8 мл, 11,4 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 0,5 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAC, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3,1 г, 69%): ЖХМС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺.

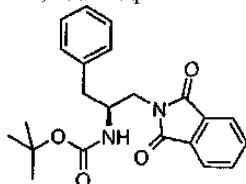
e) 1,1-Диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамат.

NH₂NH₂ (2,5 мл, 79,6 ммоль) добавляли к ТГФ/MeOH (40 мл/40 мл), раствору 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамата (3,1 г, 7,83 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Через 12 ч раствор концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 0,5% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 66%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

Получение 5. Получение 2-[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)диона



a) 1,1-Диметилэтил [(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(фенилметил)этил]карбамат

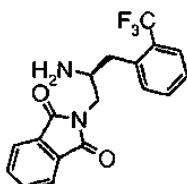


К раствору (S)-(-)-2-(трет-бутиксикарбониламино)-3-фенил-1-пропанола (3,0 г, 11,9 ммоль), PPh_3 (3,74 г, 14,4 ммоль) и фталимида (1,93 г, 13,1 ммоль) в ТГФ (75 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (2,8 мл, 17,8 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 1,5 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAC, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,3 г, 95%): ЖХМС (ES) $m/z = 381$ ($M+H^+$).

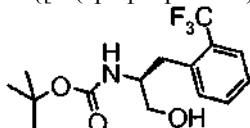
b) 2-[(2S)-2-Амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

К раствору 1,1-диметилэтил [(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(фенилметил)этил]карбамата (4,3 г, 11,3 ммоль) в MeOH (100 мл) при комнатной температуре добавляли 4M HCl в диоксане (50 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали с получением белого твердого вещества (клич.): ЖХМС (ES) $m/z = 281$ ($M+H^+$).

Получение 6. Получение 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)диона

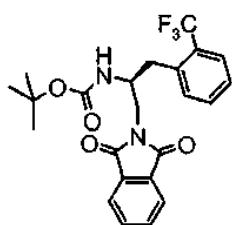


a) 1,1-Диметилэтил ((1S)-2-гидрокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)карбамат



К раствору N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина (5 г, 15 ммоль) в ТГФ (75 мл) при 0°C при перемешивании добавляли $\text{BH}_3\text{-TGF}$ (45 мл, 45 ммоль - 1M в ТГФ). Через 12 ч реакцию гасили при помощи $\text{AcOH}\text{:MeOH}$ (1:5, 24 мл) и смесь распределяли между насыщенным водным раствором NaHCO_3 и ДХМ. Водную фазу затем экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и использовали непосредственно сразу (4,2 г, 88%): ЖХМС (ES) $m/e = 320$ ($M+H^+$).

b) 1,1-Диметилэтил ((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)карбамат

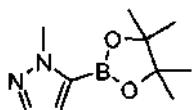


К раствору 1,1-диметилэтил ((1S)-2-гидрокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)карбамата (4,2 г, 13,2 ммоль), трифенилfosфина (4,5 г, 17,1 ммоль) и фталимида (1,9 г, 13,2 ммоль) в ТГФ (66 мл) при 25°C добавляли диэтилазодикарбоксилат (2,7 мл, 17,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле (1% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г, 54%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 449$ ($M+H^+$).

c) 2-{(2S)-2-Амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

К раствору 1,1-диметилэтил ((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)карбамата (3,2 г, 7,1 ммоль) в MeOH (35 мл) при комнатной температуре добавляли раствор 4M HCl в диоксане (18 мл). Через 12 ч раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, колич.) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) $m/z = 349$ ($M+H^+$).

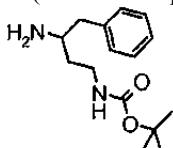
Получение 7. Получение 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола



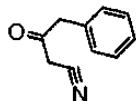
К раствору 1-метилпиразола (4,1 г, 50 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли n-BuLi (2,2М в ТГФ, 55 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. К реакционному раствору добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (12,3 мл, 60 ммоль). По прошествии 15 мин при -78°C реакционной смеси давали нагреться до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические фракции промывали при помощи H₂O (2×100 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением рыжевато-коричневого твердого вещества (8,0 г, 77%), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ES) m/z = 127 (M+H)⁺ для [RB(OH)₂];

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,57 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,16 (с, 3H) и 1,41 (с, 12H).

Получение 8. Получение 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата



a) 3-Оксо-4-фенилбутаннитрил

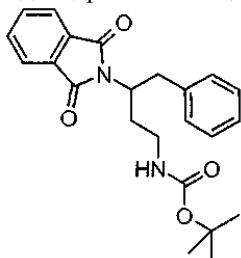


К раствору цианоуксусной кислоты (2 г, 23,5 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C добавляли nBuLi (10 мл, 25,9 ммоль, 2,5М в гексане). Через 30 мин добавляли по каплям фенилацетилхлорид (1,6 мл, 11,8 ммоль). Еще через 30 мин раствор распределяли между 1н. HCl-Et₂O и водную fazу промывали несколько раз при помощи Et₂O. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, 40%) в виде рыжевато-коричневого масла: ЖХМС (ES) m/z = 160 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил (3-гидрокси-4-фенилбутил)карбамат.

Раствор 3-оксо-4-фенилбутаннитрила (1,1 г, 6,92 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли к 0°C раствору литийалюминийгидрида (787 мг, 20,8 ммоль) в ТГФ (25 мл). Через 12 ч раствор гасили при помощи H₂O (943 мкл), бн. NaOH (716 мкл) и H₂O (3,5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и лепешку промывали несколько раз при помощи ДХМ. Фильтрат концентрировали, затем снова растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли одной порцией Boc₂O (1,5 г, 6,92 ммоль). Через 30 мин раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 55% - 2 стадии) в виде оранжевого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

c) 1,1-Диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-4-фенилбутил]карбамат



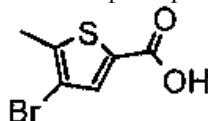
К раствору 1,1-диметилэтил (3-гидрокси-4-фенилбутил)карбамата (1 г, 3,77 ммоль), PPh₃ (1,3 г, 4,91 ммоль) и фталимида (555 мг, 3,77 ммоль) в ТГФ (18 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (772 мкл, 4,91 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 1 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (725 мг, 49%): ЖХМС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺.

d) 1,1-Диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамат.

NH₂NH₂ (577 мкл, 18,4 ммоль) добавляли к ТГФ/MeOH (1:1, 10 мл) раствору 1,1-диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-4-фенилбутил]карбамата (725 мг, 1,84 ммоль) и перемешивали при 50°C в герметично закрытой системе. Через 12 ч твердые вещества отфильтровывали, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 1% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (483 мг, ко-

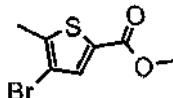
лич.) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 264 (M+H)^+$.

Получение 9. Получение 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты



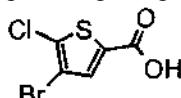
Раствор брома (725 мкл, 14,1 ммоль) в AcOH (2,8 мл) добавляли по каплям к 5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоте (2 г, 14,1 ммоль) и FeCl₃ (456 мг, 2,81 ммоль) в AcOH (28 мл) при 25°C. Через 5 ч раствор выливали на лед и осадок отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (3 г, колич.) в виде желтого порошка: ЖХМС (ES) $m/z = 222 (M+H)^+$.

Получение 10. Получение метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилата



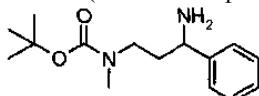
Раствор 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (3 г, 13,6 ммоль) в MeOH (67 мл) и H₂SO₄ (3 мл) перемешивали при 50°C. Через 12 ч раствор добавляли к смеси лед-H₂O и pH доводили до ~11. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением указанного в заголовке соединения (3 г, 94%) в виде оранжевого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 236 (M+H)^+$.

Получение 11. Получение 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты

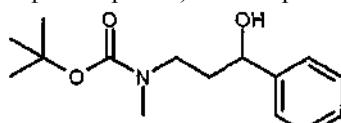


Раствор брома (634 мкл, 12,3 ммоль) в AcOH (2,5 мл) добавляли по каплям к 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоте (2 г, 12,3 ммоль) и FeCl₃ (399 мг, 2,50 ммоль) в AcOH (25 мл) при 25°C. Реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником, при этом добавляли дополнительное количество брома (634 мкл, 12,3 ммоль) и FeCl₃ (399 мг, 2,50 ммоль). Через 7 дней раствор выливали на лед и осадок отфильтровывали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (3 г, колич.) в виде желтого порошка: ЖХМС (ES) $m/z = 242 (M+H)^+$.

Получение 12. Получение 1,1-диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)метилкарбамата

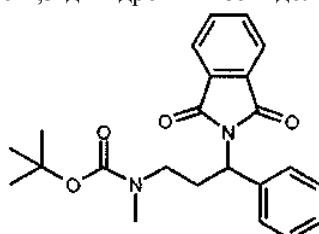


a) 1,1-Диметилэтил (3-гидрокси-3-фенилпропил)метилкарбамат



3-(Метиламино)-1-фенил-1-пропанол (4,12 г, 24,9 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и добавляли одной порцией Boc_2O (1М/ТГФ, 30 мл, 30 ммоль). Через 30 мин раствор концентрировали и остаток очищали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в ДХМ (0,5% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения (6,4 г, 97%) в виде прозрачного желтого масла: ЖХМС (ES) $m/z = 265 (M+H)^+$.

b) 1,1-Диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]метилкарбамат



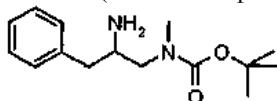
К раствору 1, 1-диметилэтил (3-гидрокси-3-фенилпропил)метилкарбамата (2,8 г, 10,4 ммоль), PPh₃ (3,3 г, 12,7 ммоль) и фталимида (1,86 г, 12,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (1,98 мл, 12,6 ммоль) в течение 5 мин. По прошествии 0,5 ч при комнатной температуре добавляли MeOH (10 мл) и реакционный раствор абсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи хроматографии (гексан/EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,7 г, 65%): ЖХМС (ES) $m/z = 395 (M+H)^+$.

c) 1,1-Диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)метилкарбамат.

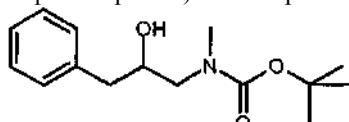
NH₂NH₂ (1,7 мл, 54,2 ммоль) добавляли к ТГФ/MeOH (50 мл/10 мл) раствору 1,1-диметилэтил [3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]метилкарбамата (2,7 г, 6,8 ммоль) и переме-

шивали в течение ночи. Через 12 ч раствор абсорбировали на диоксиде кремния и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 0,5% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 77%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

Получение 13. Получение 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)метилкарбамата

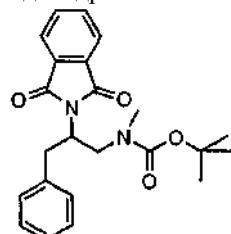


а) 1,1-Диметилэтил (2-гидрокси-3-фенилпропил)метилкарбамат



К раствору 1-(метиламино)-3-фенил-2-пропанола (13 г, 78 ммоль) [полученного в соответствии с Galons, H. et al. Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther. 1979 14, 165-170] в ТГФ (390 мл) при комнатной температуре добавляли (Boc)₂O (21,6 г, 99 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционный раствор абсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи хроматографии (35% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,6 г, 56%) в виде прозрачного желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 266 (M+H)⁺.

б) 1,1-Диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]метилкарбамат

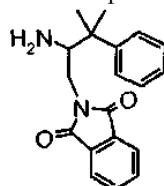


К раствору 1,1-диметилэтил (2-гидрокси-3-фенилпропил)метилкарбамата (11,6 г, 43,72 ммоль), PPh₃ (14,3 г, 54,5 ммоль) и фталимида (8,7 г, 59,1 ммоль) в ТГФ (220 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (8,5 мл, 54 ммоль) в течение 15 мин. По прошествии 0,5 ч при комнатной температуре добавляли MeOH (10 мл) и реакционный раствор абсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи хроматографии (гексан/EtOAC, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (9,97 г, 57%): ЖХМС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺.

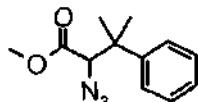
с) 1,1-Диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)метилкарбамат.

NH₂NH₂ (7 мл, 0,2 моль) добавляли к ТГФ/MeOH (100 мл/25 мл) раствору 1,1-диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-3-фенилпропил]метилкарбамата (2,7 г, 6,8 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Через 12 ч раствор абсорбировали на диоксиде кремния и очищали колоночной хроматографией с использованием 5% MeOH в CHCl₃, содержащем 0,5% NH₄OH, с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, 88%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

Получение 14. Получение 2-(2-амино-3-метил-3-фенилбутил)-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона

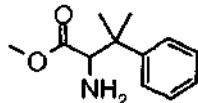


а) Метил 2-азидо-3-метил-3-фенилбутоаноат



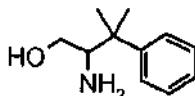
К раствору KHMDS (36 мл, 17,9 ммоль) в ТГФ (70 мл) при -78°C добавляли метил 3-метил-3-фенилбутоаноат (3 г, 15,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям. Через 1 ч добавляли по каплям трисилализид (5 г, 18,7 ммоль) в ТГФ (15 мл) в течение 10 мин. Еще через 5 мин добавляли уксусную кислоту (4,1 мл) и реакционную смесь нагревали до 25°C в течение 1 ч. Раствор затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,6 г, 71%), содержащего в виде примеси 33% метил 3-метил-3-фенилбутоаноата, которое очищали на следующих стадиях: ЖХМС (ES) m/e = 234 (M+H)⁺.

б) Метил β,β -диметилфенилаланинат



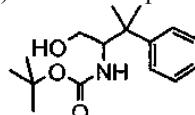
Раствор метил 2-азидо-3-метил-3-фенилбутиноата (2,6 г, 11,2 ммоль) и PPh_3 (4,4 г, 16,7 ммоль) в H_2O (400 мкл) и ТГФ (100 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 дней, затем при 50°C в течение 12 ч. Раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, колич.): ЖХМС (ES) m/e = 208 ($\text{M}+\text{H}^+$).

с) 2-Амино-3-метил-3-фенил-1-бутанол



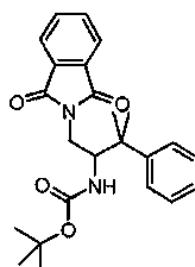
К раствору метил β,β -диметилфенилаланината (1,4 г, 6,76 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор литийалюминийгидрида (384 мг, 10,1 ммоль) в ТГФ (10 мл). После нагревания до 25°C в течение 12 ч раствор гасили путем последовательного добавления H_2O (659 мкл), бн. раствора NaOH (500 мкл) и H_2O (2,4 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтровальную лепешку тщательно промывали при помощи ДХМ. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 2-5% MeOH в ДХМ (1% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, 64%): ЖХМС (ES) m/e = 179 ($\text{M}+\text{H}^+$).

д) 1,1-Диметилэтил [1-(гидроксиметил)-2-метил-2-фенилпропил]карбамат



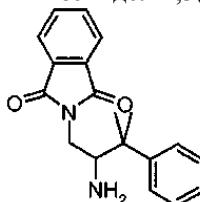
Вос₂O (1 г, 4,76 ммоль) добавляли одной порцией к 2-амино-3-метил-3-фенил-1-бутанолу (770 мг, 4,33 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, колич.) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/e = 279 ($\text{M}+\text{H}^+$).

е) 1,1-Диметилэтил {1-[1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-2-метил-2-фенилпропил} карбамат



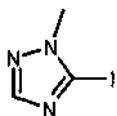
К раствору 1,1-диметилэтил [1-(гидроксиметил)-2-метил-2-фенилпропил]карбамата (775 мг, 2,8 ммоль), трифенилfosфина (915 мг, 3,5 ммоль) и фталимида (499 мг, 3,4 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 25°C добавляли дизтилазодикарбоксилат (0,54 мл, 3,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли MeOH (5 мл) и раствор адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (1% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (723 мг, 64%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 409 ($\text{M}+\text{H}^+$).

ф) 2-(2-Амино-3-метил-3-фенилбутил)-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион



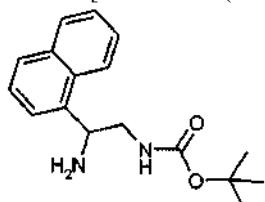
К раствору 1,1-диметилэтил {1-[1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-2-метил-2-фенилпропил}карбамата (723 мг, 1,77 ммоль) в $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (10:1, 55 мл) при комнатной температуре добавляли раствор 4M HCl в диоксане (10 мл). После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали с получением белого твердого вещества (колич.): ЖХМС (ES) m/z = 309 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Получение 15. Получение 5-иод-1-метил-1Н-1,2,4-триазола

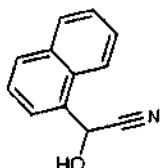


1-Метил-1Н-1,2,4-триазол (2,05 г, 24,7 ммоль) добавляли медленно в течение 15 мин к раствору nBuLi в Et₂O при -70°C. Смесь перемешивали в течение 60 мин при -70°C и давали нагреться до -30°C. Медленно добавляли раствор I₂ (6,5 г, 25,6 ммоль) в ТГФ (27 мл) в течение 15 мин и смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 60 мин. Смесь распределяли при помощи насыщенного раствора Na₂S₂O₃, фазы разделяли и органический растворитель удаляли. Неочищенный иодид использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 210 (M+H)⁺.

Получение 16. Получение 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(1-нафталенил)этил]карбамата

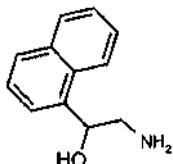


а) Гидрокси(1-нафталенил)ацетонитрил



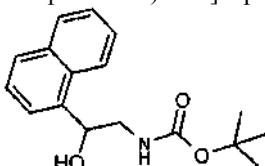
К раствору цианид калия в простом эфире (100 мл) при 0°C добавляли по каплям смесь 1-нафталенкарбальдегида (1,56 г, 10 ммоль) и уксусной кислоты (1,41 г, 23,5 ммоль) в простом эфире (10 мл). Полученную смесь нагревали до 25°C в течение 20 ч, осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде прозрачного масла (1,67 г, 9,14 ммоль, 91%): ЖХМС (ES) m/z = 184 (M+H)⁺.

б) 2-Амино-1-(1-нафталенил)этанол



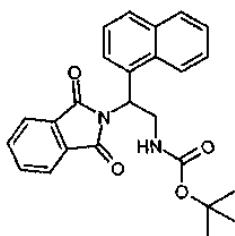
К раствору гидрокси(1-нафталенил)ацетонитрила (1,67 г, 9,14 моль) в ТГФ (90 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор LAH-ТГФ (1М, 11 мл, 11 ммоль). Через 2 ч раствор гасили путем последовательного добавления H₂O (0,42 мл), 6н. раствора NaOH (6М, 0,32 мл) и H₂O (1,6 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали и использовали непосредственно с получением указанного в заголовке соединения (0,897 г, 4,8 ммоль, 53%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/z = 188 (M+H)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [2-гидрокси-2-(1-нафталенил)этил]карбамат



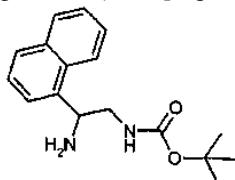
К раствору 2-амино-1-(1-нафталенил)этанола (1,38 г, 4,8 моль) в дихлорметане (50 мл) добавляли Вос ангирид (1,155 г, 5,3 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционный раствор концентрировали и распределяли между насыщенным раствором NaHCO₃/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,378 г, 4,8 моль, колич.): ЖХМС (ES) m/z = 288 (M+H)⁺.

д) 1,1-Диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2-(1-нафталенил)этил]карбамат



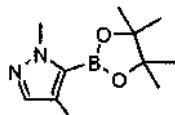
К раствору 1,1-диметилэтил [2-гидрокси-2-(1-нафталенил)этил]карбамата (1,38 г, 4,8 ммоль), трифенилfosфина (1,52 г, 5,76 ммоль) и фталимида (0,74 г, 5,04 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 25°C добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,87 мл, 5,52 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле (20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,29 г, 3,1 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 387 (M+H)⁺.

е) 1,1-Диметилэтил [2-амино-2-(1-нафталенил)этил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил [2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-2-(1-нафталенил)этил]карбамата (1,29 г, 3,1 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли безводный гидразин (0,5 мл, 15,5 ммоль) при 25°C. Через 12 ч раствор распределяли между ДХМ/H₂O. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (491 мг, 1,72 ммоль, 55%): ЖХМС (ES) m/z = 287 (M+H)⁺.

Получение 17. Получение 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола

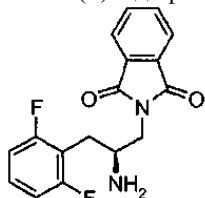


К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 3,5 г, 146 ммоль, с промывкой 200 мл гексана) в ТГФ (200 мл) добавляли по каплям 4-метил-1Н-пиразол (10 г, 122 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч к указанной выше суспензии добавляли MeI (7,3 мл, 117 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. NaI побочный продукт удаляли фильтрованием и раствор фильтрата использовали непосредственно на следующей стадии.

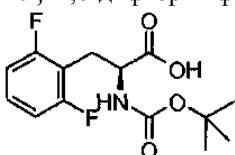
При 0°C, к указанному выше ТГФ раствору 1,4-диметилпиразола добавляли n-BuLi (2,5M в гексане, 58,5 мл, 146 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. К реакционному раствору добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (27,2 г, 146 ммоль). После выдерживания в течение 15 мин при -78°C реакционной смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (21 г, 78%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС: 141 (M-C₆H₁₂)⁺, 223 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,28 (с, 1H), 4,03 (с, 3H), 2,22 (с, 3H) и 1,32 (с, 12H).

Получение 18. Получение 2-[(2S)-2-амино-3-(2,6-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион

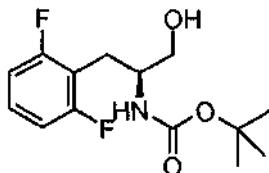


а) N-{(1,1-Диметилэтил)окси}карбонил}-2,6-дифтор-L-фенилаланин



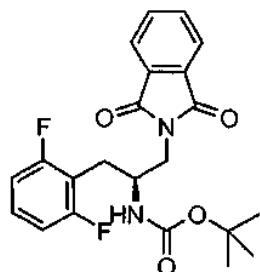
1,4-Диоксан (55 мл) и воду (12 мл) добавляли к 2,6-дифтор-L-фенилаланину (3,00 г, 12,62 ммоль) в 200-мл круглодонную колбу. Смесь охлаждали до 0°C с последующим медленным добавлением NaOH (12,62 мл, 31,6 ммоль) и затем Boc_2O (3,42 г, 15,20 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и завершение реакции отслеживали при помощи ЖХ-МС. После завершения реакции смесь охлаждали до 0°C и делали нейтральной путем медленного добавления 2,5M HCl (12 мл). Растворители удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество обрабатывали ультразвуком с использованием 20% MeOH/CHCl₃ (150 мл), фильтровали и органический растворитель удаляли с получением продукта (4,3 г, 14,4 ммоль, колич.) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 302 ($\text{M}+\text{H}^+$).

b) 1,1-Диметилэтил [(1S)-2-(2,6-дифторфенил)-1-(гидроксиметил)этил]карбамат



$\text{BH}_3\cdot\text{TGF}$ (64,7 мл, 64,7 ммоль) медленно добавляли в 200-мл круглодонную колбу к раствору N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2,6-дифтор-L-фенилаланина (4,33 г, 14,37 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 2 ч и затем помещали в морозильник на ночь. Избыточное количество реагента гасили путем медленного добавления AcOH в MeOH при 0°C и смесь нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Объем ТГФ уменьшали до 1/2 и продукт распределяли между CHCl₃ и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и использовали непосредственно без дополнительной очистки (3,4 г, 78%): ЖХ-МС (ES) m/z = 288 ($\text{M}+\text{H}^+$).

c) 1,1-Диметилэтил {(1S)-2-(2,6-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}карбамат

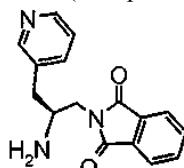


В 200-мл круглодонную колбу добавляли 1,1-диметилэтил [(1S)-2-(2,6-дифторфенил)-1-(гидроксиметил)этил]карбамат (3,38 г, 11,76 ммоль), фталимид (2,02 г, 13,73 ммоль) и PS-TPP (связанный на полимере трифенилfosфин (2,15 ммоль/г, 4,92 г, 14,76 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (58,8 мл). Добавляли DEAD (2,23 мл, 14,09 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение примерно 30 мин, в это время добавляли MeOH. Смесь фильтровали через целик, адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, 55%): ЖХ-МС (ES) m/z = 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).

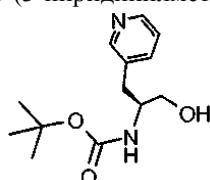
d) 2-[(2S)-2-Амино-3-(2,6-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион.

В 200-мл круглодонную колбу добавляли 1,1-диметилэтил {(1S)-2-(2,6-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}карбамат (2,72 г, 6,40 ммоль) в хлороформе (75 мл) и метаноле (10 мл). Добавляли HCl/1,4-диоксан (40,0 мл, 160 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Растворители удаляли с получением указанного в заголовке соединения (2,4 г, колич.) в виде соли HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 317 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Получение 19. Получение 2-[(2S)-2-амино-3-(3-пиридинил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона

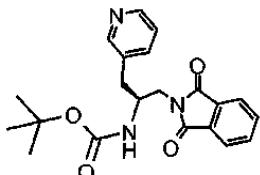


a) 1,1-Диметилэтил [(1S)-2-гидрокси-1-(3-пиридинилметил)этил]карбамат



К раствору Bos-L-3-пиридин-3-илаланина (1,064 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли BH₃-ТГФ (20 мл, 20 ммоль-1М в ТГФ) по каплям. Через 2 ч реакцию гасили при помощи AcOH:MeOH (1:5, 14,3 мл) при 0°C, с последующим добавлением Et₃N (1,67 мл, 12 ммоль) и I₂ (2,03 г, 8 ммоль). Полученную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 20 ч, при этом коричневая смесь становилась бесцветной. Раствор концентрировали и распределяли между ДХМ и водой. Водную фазу затем экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением желаемого продукта в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки (957,6 мг, 95%): ЖХ-МС (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(3-пиридинилметил)этил]карбамат

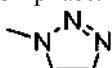


К раствору 1,1-диметилэтил [(1S)-2-гидрокси-1-(3-пиридинилметил)этил]карбамата (958 мг, 3,8 ммоль), трифенилfosфина (1,21 г, 4,6 ммоль) и фталимида (617 мг, 4,2 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 25°C добавляли диэтилазодикарбоксилат (0,72 мл, 4,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционный раствор концентрировали в вакууме и остаток очищали на силикагеле (0-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (797 мг, 55%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 382 (M+H)⁺.

c) 2-[(2S)-2-Амино-3-(3-пиридинил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3 (2Н)-дион.

К раствору 1,1-диметилэтил [(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(3-пиридинилметил)этил]карбамата (796,7 мг, 2,1 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре добавляли раствор 1М HCl в диоксане (10 мл). Через 20 ч раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (404 мг, 68%) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 282 (M+H)⁺.

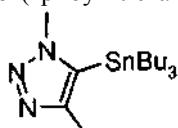
Получение 20. Получение 1-метил-1Н-1,2,3-триазола



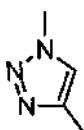
К раствору 1,2,3-триазола (10 г, 145 ммоль) в 150 мл ТГФ добавляли карбонат калия (40 г, 290 ммоль) и MeI (13,58 мл, 217 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (9,2 г, 78%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7,71 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,14 (с, 3H).

Получение 21. Получение 1,4-диметил-5-(трибутилстанинил)-1Н-1,2,3-триазола



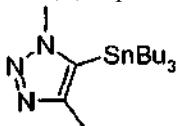
a) 1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол



Раствор метиламина (25,4 мл, 50,8 ммоль, 2М в MeOH) добавляли по каплям к суспензии N¹-(2,2-дихлор-1-метилэтилен)-4-метилбензолсульфоногидразида (см. Sakai, K. et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 1986, 59, 179-183) (3 г, 10,16 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C. Твердое вещество переходило в раствор. Полученную темно-коричневую смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, упаривали и твердое вещество фильтровали и промывали при помощи EtOAc. Объединенные фильтраты концентрировали и очищали на колонке 25M biotage, которую элюировали смесью 50-75% EA/гексан, с получением 0,57 г коричневой жидкости. ЖХ-МС (ES) m/z = 98 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 7,27 (с, 1H), 4,06 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).

b) 1,4-Диметил-5-(трибутилстанинил)-1Н-1,2,3-триазол

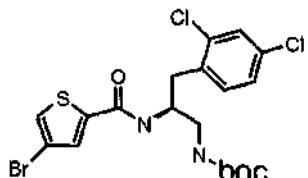


Раствор 1,4-диметил-1,2,3-триазола (0,56 г, 5,77 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли по каплям к раствору

ру BuLi (2,77 мл, 6,92 ммоль, 2,5М в гексане) в 30 мл ТГФ при -78°C в атмосфере N₂. Полученную мутную смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Затем добавляли хлорид трибутилолова (1,711 мл, 6,34 ммоль). Реакционная смесь становилась прозрачной и ее перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и постепенно нагревали до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли 10 мл NH₄Cl и 10 мл воды. Реакционную смесь экстрагировали простым эфиrom. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали на FCC (20% EA/гексан) с получением 1,7 г прозрачной жидкости (73%). ЖХ-МС (ES) m/z = 388 (M+H)⁺.

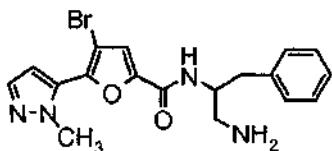
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4,05 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 1,5-0,9 (м, 27H).

Получение 22. Получение 1,1-диметилэтил [((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]карбамата

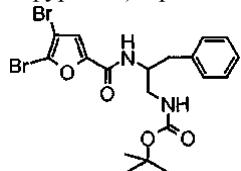


Раствор 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (1,29 г, 6,22 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (2,0 г, 5,19 ммоль), PyBrop (3,62 г, 7,78 ммоль) и основания Хунига (3,62 мл, 20,74 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь промывали H₂O, 1н. раствором HCl, NaHCO₃ (насыщенный водный раствор) и насыщенным солевым раствором. Растворитель удаляли и остаток растворяли в MeOH, добавляли гидразинмоногидрат (1,3 г, 26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Происходило образование белого твердого вещества, и его отфильтровывали и промывали при помощи ДХМ. К фильтратам добавляли (Boc)₂O (1,7 г, 7,78 ммоль) и NaHCO₃ (насыщенный водный раствор, 3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и промывали NaHCO₃ (насыщенный водный раствор) и насыщенным солевым раствором. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи biotage (50% H/E) с получением продукта (2,0 г, 76%). ЖХ-МС (ES) m/z = 531,0 (M+Na)⁺.

Пример 1. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

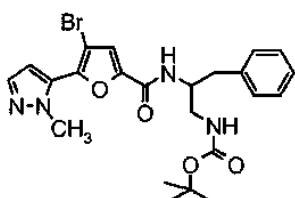


a) 1,1-Диметилэтил (2-{[(4,5-дибром-2-фуранил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат



К раствору 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты (2,81 г, 10,4 ммоль), PyBrOP (5,6 г, 12,0 ммоль) и дизопропилэтиламина (4,2 мл, 24,0 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 25°C добавляли 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (2,0 г, 8,0 ммоль). Через 16 ч раствор распределяли между H₂O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, гексан/EtOAc, 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г, 82%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [2-{[(4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил (2-{[(4,5-дибром-2-фуранил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (0,30 г, 0,60 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 8,6 мл) добавляли K₂CO₃ (0,25 г, 1,8 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (70 мг, 0,06 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол

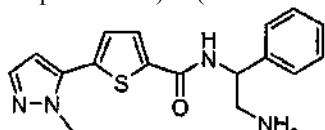
(0,12 г, 0,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционный раствор выливали на H₂O (100 мл) и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 66%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 504.

c) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид.

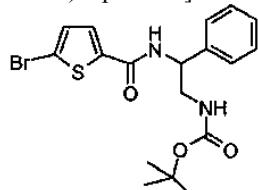
1,1-Диметилэтил [2-(4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранил)карбонил]амино)-3-фенилпропилкарбамат (0,20 г, 0,40 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и обрабатывали при помощи ТФУ (5 мл). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95:5%) с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения (0,16 г, 91%) в виде белого порошка: ЖХ-МС (ES) m/z = 405 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,59 (с, 1H), 7,33 (м, 3H), 7,30 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,14 (м, 1H) и 2,98 (м, 2H).

Пример 2. Получение N-(2-амино-1-фенилэтил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

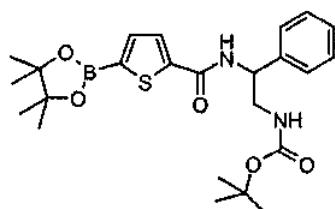


a) 1,1-Диметилэтил (2-[(5-бром-2-тиенил)карбонил]амино)-2-фенилэтилкарбамат



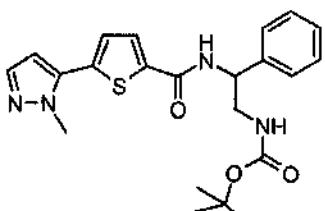
К раствору 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,2 г, 15,2 ммоль), РуBrOP (8,5 г, 18,2 ммоль) и дизопропилэтамина (10,6 мл, 60,9 ммоль) в ДХМ (76 мл) при 25°C добавляли 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамат (3,6 г, 3,14 ммоль) [полученный в получении 1]. Через 16 ч раствор распределяли между H₂O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 1% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 62%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 426 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [2-фенил-2-({[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-этил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил (2-[(5-бром-2-тиенил)карбонил]амино)-2-фенилэтилкарбамата (1 г, 2,35 ммоль) в ДМФА (9 мл) добавляли KOAc (693 мг, 7,05 ммоль), бис(пинаколато)дигор (1,2 г, 4,71 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (169 мг, 0,212 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 18 ч и затем распределяли между 6н. раствором NaOH и ДХМ. pH водной фракции доводили до ~3 при помощи 3M HCl и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме до получения твердого вещества и использовали непосредственно в следующей реакции: ЖХ-МС (ES) m/z = 473 (M+H)⁺ бороновый эфир, 391 (M+H)⁺ бороновая кислота.

c) 1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил [2-фенил-2-({[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-этил]карбамата (200 мг, 0,42 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 8,6 мл) добавляли

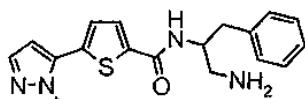
K_2CO_3 (234 мг, 1,69 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (24 мг, 0,02 ммоль) и 5-иод-1-метил-1Н-пиразол (97 мг, 0,47 ммоль) [полученный в соответствии с Effenberger, F.; et al. J. Org. Chem. 1984, 49, 24, 4687]. Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционный раствор выливали в H_2O (100 мл) и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (1% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 427.

d) N-(2-Амино-1-фенилэтил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамат (56 мг, 0,131 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане (656 мкл, 2,62 ммоль). Через 4 ч раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, колич.) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 327 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 9,46 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,27 (ушир.с, 1Н), 8,20 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,48-7,75 (м, 3Н), 7,37-7,40 (м, 2Н), 7,31-7,33 (м, 1Н), 6,58 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 5,21-5,30 (м, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 3,36-3,41 (м, 1Н), 3,19-3,25 (м, 1Н).

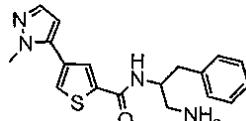
Пример 3. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества в соответствии с примером 2 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (1,65 г, 7,97 ммоль) [полученный в получении 2] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 341 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 8,74 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 8,05 (ушир.с, 1Н), 7,89 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=3,9 Гц, 1Н), 7,26-7,29 (м, 3Н), 7,20-7,22 (м, 1Н), 6,56 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 4,31-4,42 (м, 1Н), 2,98-3,01 (м, 2Н), 2,91-2,93 (м, 2Н).

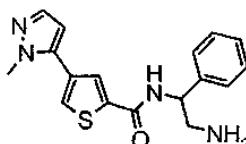
Пример 4. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 2 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (1 г, 4,83 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (1,2 г, 4,83 ммоль) [полученный в получении 2] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 441 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 8,98 (ушир.с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,17 (ушир.с, 2Н), 7,98 (с, 1Н), 7,46 (с, 1Н), 7,27-7,29 (м, 3Н), 7,19 (с, 1Н), 6,46 (с, 1Н), 4,35-4,37 (м, 1Н), 3,51 (с, 3Н), 2,75-3,12 (м, 4Н).

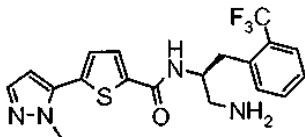
Пример 5. Получение N-(2-амино-1-фенилэтил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



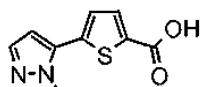
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 2 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (650 мг, 3,14 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 427 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ 9,65 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 8,58 (с, 1Н), 8,31 (ушир.с, 2Н), 7,99 (с, 1Н), 7,42-7,51 (м, 2Н), 7,72-7,80 (м, 2Н), 7,20-7,31 (м, 1Н), 6,51 (с, 1Н), 3,52 (с, 1Н), 5,25-5,35 (м, 1Н), 3,51 (с, 3Н), 3,32-3,48 (м, 1Н), 3,15-3,21 (м, 1Н).

Пример 6. Получение N-(2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

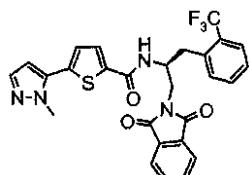


a) 5-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (100 мг, 0,48 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) добавляли K₂CO₃ (267 мг, 1,93 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (28 мг, 24 мкмоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1H-пиразол (94 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч и затем распределяли между бн. раствором NaOH и ДХМ. pH водной фазы доводили до ~3 при помощи 3M HCl и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (~100 мг, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

б) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (100 мг, 0,48 ммоль), PyBrOP (270 мг, 0,58 ммоль) и дизопропилэтамина (420 мкл, 2,4 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион-HCl (168 мг, 0,48 ммоль) [из получения 6]. Через 16 ч раствор распределяли между H₂O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 28%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 539 (M+H)⁺.

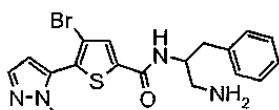
с) N-(2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (74 мг, 0,14 ммоль) в MeOH/TГФ (2 мл, 1:1) при комнатной температуре добавляли гидразин (86 мкл, 2,75 ммоль). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения.

Нейтральное соединение с описанной выше стадии растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане (500 мкл) и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ 8,97 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,17 (ущир.с, 1H), 8,00 (д, 3,8 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55-7,61 (м, 2H), 7,42-7,47 (м, 2H), 6,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,47-4,51 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,09-3,11 (м, 4H).

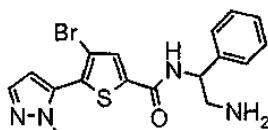
Пример 7. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 1 за исключением того, что использовали 4,5-дибромтиофенкарбоновую кислоту (376 мг, 1,32 ммоль) вместо 4,5-дибромфуранкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 419 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ 8,92 (д, J=8,6 Гц, 1H), 8,03-8,06 (м, 2H), 7,56 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,26-7,32 (м, 3H), 7,21-7,23 (м, 1H), 6,55 (д, J=1,9 Гц, 1H), 4,32-4,42 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,00-3,01 (м, 2H), 2,89-2,91 (м, 2H).

Пример 8. Получение N-(2-амино-1-фенилэтил)-4-бром-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

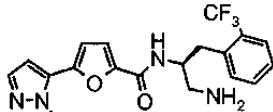


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 1 за исключением того, что использовали 4,5-дибромтиофенкарбоновую кислоту (2,2 г, 7,69 ммоль) вместо 4,5-дибромфуранкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-2-

фенилпропил)карбамат (1,1 г, 4,66 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 406 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ 9,47 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,58 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,38-7,46 (м, 3H), 7,30-7,34 (м, 1H), 6,56 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,28-5,37 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,35-3,41 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H).

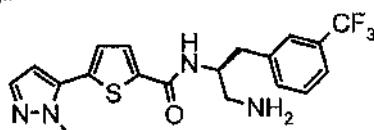
Пример 9. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 5-бром-2-фуранкарбоновую кислоту (58 мг, 0,3 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 393 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,62 (ушир.с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,76 (м, 1H), 4,6 (м, 1H), 4,07 (м, 3H) и 3,15 (м, 4H).

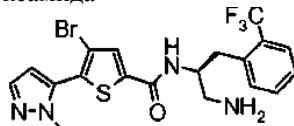
Пример 10. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (306 мг, 0,80 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,81-2,88 (м, 1H), 2,93 (тд, J=9,03, 4,93 Гц, 2H), 3,09 (дд, J=13,89, 5,31 Гц, 1H), 4,00 (с, 3H), 4,28-4,35 (м, 1H), 6,53 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,32 (д, J=4,04 Гц, 1H), 7,45-7,52 (м, 3H), 7,54-7,58 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,70 (д, J=4,04 Гц, 1H).

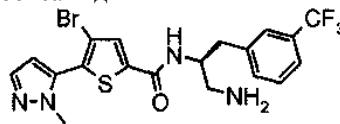
Пример 11. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (237 мг, 0,83 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 488 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,97-3,10 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 4,42-4,54 (м, 1H), 6,56 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,50-7,54 (м, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,71 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,76 (д, J=9,09 Гц, 1H).

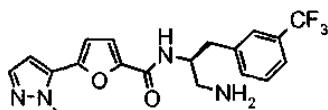
Пример 12. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (237 мг, 0,83 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (206 мг, 0,535 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 488 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 2,97-3,07 (м, 1H), 3,10-3,21 (м, 2H), 3,27 (д, J=3,54 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,50-4,59 (м, 1H), 6,51 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 4H), 7,62 (с, 1H), 7,71 (с, 1H).

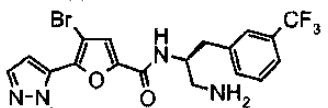
Пример 13. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 5-бром-2-фуранкарбоновую кислоту (44 мг, 0,23 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (87 мг, 0,25 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 393 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,63 (ушир.с, 1H), 7,57 (м, 1H), 7,51 (м, 3H), 7,22 (м, 1H), 6,91 (м, 1H), 6,77 (м, 1H), 4,6 (м, 1H), 4,07 (м, 3H) и 3,14 (м, 4H).

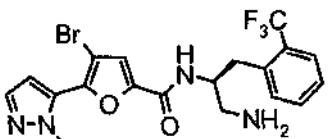
Пример 14. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-фуранкарбоновую кислоту (82 мг, 0,3 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (115 мг, 0,3 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 472 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,61 (м, 2H), 7,53 (м, 3H), 7,30 (м, 1H), 6,84 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,28 (м, 1H), 3,17 (м, 2H) и 3,01 (м, 1H).

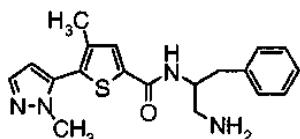
Пример 15. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



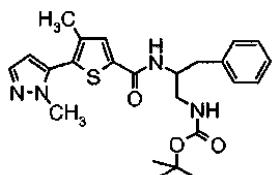
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-фуранкарбоновую кислоту (82 мг, 0,3 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 472 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,71 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,88 (м, 1H), 4,7 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 3,25 (м, 3H) и 3,09 (м, 1H).

Пример 16. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



a) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (0,35 г, 0,67 ммоль) [из примера 7] в диоксане/H₂O (5:1, 25:5 мл) добавляли K₂CO₃ (0,28 мг, 2,0 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (77 мг, 0,06 ммоль) и trimетилбороксин (0,17 мл, 1,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,10 г, 33%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 455 (M+H)⁺.

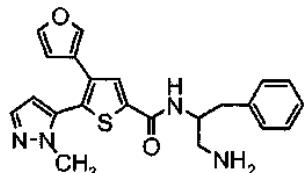
b) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

1,1-Диметилэтил [2-({[4-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенил-

пропил]карбамат (0,10 г, 0,22 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и ТГФ (5 мл) и обрабатывали при помощи 4М HCl в диоксане (5 мл). Через 4 ч раствор концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (68 мг, 91%) в виде белого порошка: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 ($M+H$)⁺,

¹H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 7,79 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,31 (м, 4H), 7,25 (м, 1H), 6,56 (с, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 3,03 (д, $J=7,6$ Гц, 2H) и 2,21 (с, 3H).

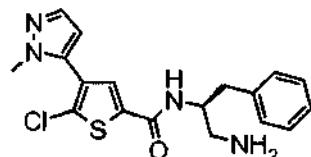
Пример 17. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(3-фуранил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



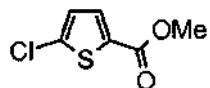
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 16 за исключением того, что использовали 3-фуранбороновую кислоту (0,13 г, 1,2 ммоль) вместо trimетилбороксина: ЖХ-МС (ES) m/z = 472 ($M+H$)⁺,

¹H ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 8,13 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,34 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 6,61 (с, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,57 (м, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,63 (с, 3H), 3,24 (м, 2H) и 3,07 (м, 2H).

Пример 18. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

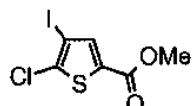


а) Метил 5-хлор-2-тиофенкарбоксилат



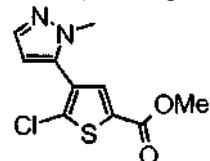
К раствору 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (2,0 г, 12,3 ммоль) в безводном MeOH (75 мл) добавляли H_2SO_4 (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 20 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ и промывали несколько раз насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фракцию сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (21,3 г, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 177 ($M+H$)⁺.

б) Метил 5-хлор-4-иод-2-тиофенкарбоксилат



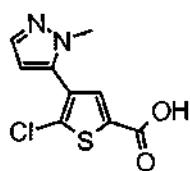
К раствору 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (5,0 г, 28,0 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) добавляли $ZnCl_2$ (38 г, 280 ммоль) и дихлориодат бензилtrimетиламмония (20,5 г, 58,8 ммоль) [Bull. Chem. Soc. Jpn. 64, 2566-2568 (1991)]. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 48 ч и затем концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали гексаном (2×200 мл) и гексановый раствор промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органические фракции сушили (Na_2SO_4), концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 302 ($M+H$)⁺.

с) Метил 5-хлор-4-{1-метил-1Н-пиразол-5-ил}-2-тиофенкарбоксилат



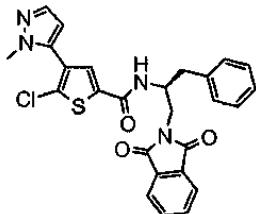
К раствору метил 5-хлор-4-иод-2-тиофенкарбоксилата (1,75 г, 5,8 ммоль) в диоксане/ H_2O (50:5 мл) добавляли K_2CO_3 (3,4 г, 24,9 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (0,96 г, 0,83 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (3,4 г, 16,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 15 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 24%) в виде желтого масла: ЖХ-МС (ES) m/z = 257 ($M+H$)⁺.

д) 5-Хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (0,30 г, 1,17 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли бн. раствор NaOH (5 мл). Реакционный раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме, подкисляли (рН ~2) 3н. раствором HCl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органический раствор сушили (Na_2SO_4) и концентрировали до твердого вещества (0,22 г), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES) $m/z = 243$ (M^+H^+).

е) 5-Хлор-N-[(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

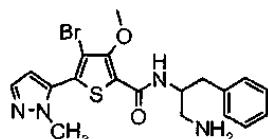


К раствору 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (0,21 г, 0,87 ммоль), PyBrOP (610 мг, 1,3 моль) и дизопропилэтиламина (0,76 мл, 4,35 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 25°C добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (380 мг, 0,96 ммоль) [полученный в соответствии с получением 5]. Через 16 ч раствор распределяли между H_2O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 46%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 505$ (M^+H^+).

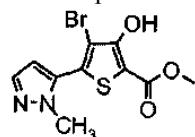
ф) N-[(1S)-2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 5-хлор-N-[(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (200 мг, 0,40 ммоль) в MeOH/TГФ (10 мл, 1:1) при комнатной температуре добавляли гидразингидрат (0,20 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH_4OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества. Нейтральное соединение с описанной выше стадии растворяли в ДХМ (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане (1 мл) и концентрировали с получением HCl соли (102 мг) указанного в заголовке соединения: ЖХ-МС (ES) $m/z = 375$ (M^+H^+), 7,78 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,31 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,24 (м, 2H) и 3,03 (м, 2H).

Пример 19. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

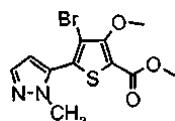


а) Метил 4-бром-3-гидрокси-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



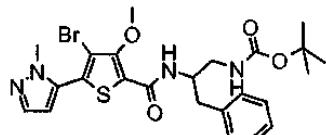
Метил 4,5-дibrom-3-гидрокси-2-тиофенкарбоксилат (500 мг, 1,59 ммоль), 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (339 мг, 1,75 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (92 мг, 79,4 мкмоль) и K_2CO_3 (876 мг, 6,35 ммоль) в диоксане (6,6 мл) и H_2O (1,3 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке. По прошествии 12 ч при 80°C реакционную смесь распределяли между H_2O /ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0,5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 15%) в виде коричневого остатка: ЖХМС (ES) $m/z = 318$ (M^+H^+).

б) Метил 4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-бром-3-гидрокси-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (175 мг, 0,554 ммоль), MeOH (26 мкл, 0,609 ммоль), PPh₃ (189 мг, 0,720 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 25°C добавляли DEAD (113 мкл, 0,720 ммоль) одной порцией. Через 30 мин реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 74%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 332 (M+H)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



и) Раствор метил 4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (135 мг, 0,410 ммоль) в 6н. NaOH (4 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 80°C. Через 2 ч раствор подкисляли до pH 3 с использованием 1н. раствора HCl, затем экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 318 (M+H)⁺.

ii) К раствору неочищенной кислоты, 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата (88 мг, 0,351 ммоль) [из получения 2], длизопропилэтамина (305 мкл, 1,76 ммоль) в ДХМ (3,5 мл) добавляли PyBrop (196 мг, 0,422 ммоль) одной порцией. Через 12 ч добавляли дополнительное количество длизопропилэтамина (305 мкл, 1,76 ммоль) и PyBrop (196 мг, 0,422 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 550 (M+H)⁺.

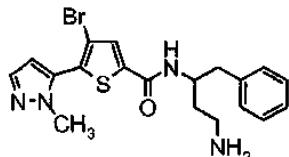
д) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-3-(метилокси)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (неочищенный продукт со стадии е) в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

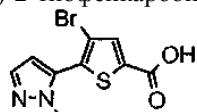
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения в виде соли HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 450 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,07 (ущир.с, 3H), 7,85 (д, J=8,84 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,07 Гц, 2H), 7,26-7,29 (м, 2H), 7,20-7,24 (м, 1H), 6,54 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,50-4,55 (м, 1H), 3,79 (д, J=6,82 Гц, 3H), 3,74 (д, J=6,57 Гц, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,98-3,10 (м, 4H).

Пример 20. Получение N-[3-амино-1-(фенилметил)пропил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

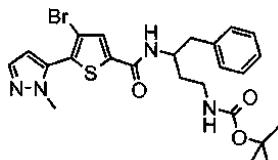


а) 4-Бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору 4,5-дibром-2-тиофенкарбоновой кислоты (1 г, 3,5 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 18 мл) добавляли K₂CO₃ (1,9 г, 13,98 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (201 мг, 0,175 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (678 мг, 3,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч и затем распределяли между 6н. раствором NaOH и ДХМ. pH водной фазы доводили до ~3 при помощи 3M HCl и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (~1 г, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 288 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [3-([4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил)амино)-4-фенилбутил]карбамат



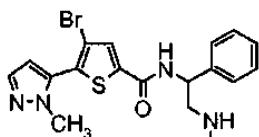
К раствору 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (250 мг, 0,874 ммоль), PyBrOP (489 мг, 8,74 ммоль) и диизопропилэтамина (762 мкл, 4,37 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 25°C добавляли 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамат (230 мг, 0,874 ммоль) [полученный в соответствии с получением 8]. Через 16 ч раствор распределяли между H₂O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 29%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 533 (M+H)⁺.

с) N-[3-Амино-1-(фенилметил)пропил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор 1,1-диметилэтил [3-([4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил)амино)-4-фенилбутил]карбамата (130 мг, 0,24 ммоль) в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Свободное основание, в виде раствора в MeOH, затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 40%) в виде соли HCl: ЖХ-МС (ES) m/z 433 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,68 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,77 (ущир.с, 3H), 7,57 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,27 Гц, 3H), 7,25-7,32 (м, 2H), 6,55 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,17-4,24 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,77-2,89 (м, 4H), 1,85-1,92 (м, 1H), 1,81 (тд, J=9,54, 4,93 Гц, 1H).

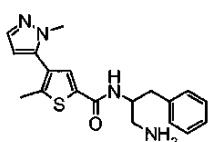
Пример 21. Получение 4-бром-N-[2-(метиламино)-1-фенилэтил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)метилкарбамат (1 г, 4,02 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата и использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (1,89 г, 6,6 ммоль) вместо 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты: ЖХМС (ES) m/z 420 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,64 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,91 (ущир.с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,58 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,42-7,50 (м, 2H), 7,38-7,42 (м, 2H), 7,34 (д, J=7,07 Гц, 1H), 6,56 (д, J=2,02 Гц, 1H), 5,37-5,44 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 1H), 3,33 (тд, J=8,46, 3,79 Гц, 1H), 2,63 (т, J=5,31 Гц, 3H).

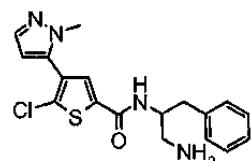
Пример 22. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (81 мг, 0,368 ммоль) [из получения 10] вместо 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,84 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,15 (ущир.с, 3H), 8,00 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,24-7,31 (м, 4H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,36 (д, J=1,77 Гц, 1H), 4,35 (д, J=3,03 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,03 (дд, J=6,82, 2,53 Гц, 1H), 2,93-2,99 (м, 2H), 2,90 (д, J=6,06 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H).

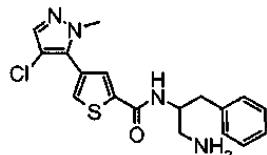
Пример 23. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



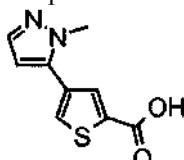
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту (250 мг, 1,04 ммоль) [из получения 11] вместо 4,5-дигром-2-фуранкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 375 ($M+H$)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 9,09 (д, J=8,59 Гц, 1Н), 8,14 (с, 3Н), 8,10 (ущир.с, 1Н), 7,55 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,25-7,32 (м, 4Н), 7,21 (дд, J=6,19, 2,40 Гц, 1Н), 6,48 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 4,35 (д, J=8,59 Гц, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 2,99 (д, J=10,86 Гц, 1Н), 2,89-2,96 (м, 3Н).

Пример 24. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

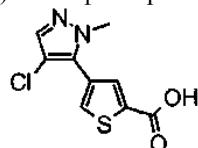


а) 4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



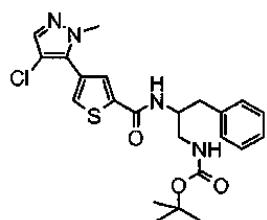
К раствору 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (1 г, 4,83 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 16 мл) добавляли K₂CO₃ (2,7 г, 19 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (279 мг, 0,241 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (1,2 г, 6,27 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество тетракистрифенилfosфин Pd(0) (279 мг, 0,241 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола (1,2 г, 6,27 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь распределяли между бн. раствором NaOH и ДХМ. pH водной фазы доводили до ~3 при помощи 3M HCl и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (-1 г, колич.): ЖХМС (ES) m/z = 209 ($M+H$)⁺.

б) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (600 мг, 2,88 ммоль) и N-хлорсукцинида (384 мг, 2,88 ммоль) в ТГФ (14 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O-ДХМ, водную фазу доводили до pH 3 и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (698 мг, колич.): ЖХМС (ES) m/z = 243 ($M+H$)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (350 мг, 1,45 ммоль), 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата (362 мг, 1,45 ммоль) [из получения 2] и диизопропилэтиламина (1,3 мл, 7,23 ммоль) в ДХМ (7 мл) добавляли PyBrop (809 мг, 1,74 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 476 ($M+H$)⁺.

д) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

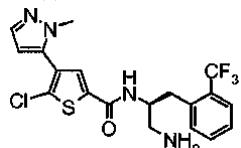
Раствор 1,1-диметилэтил [2-({[4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (неочищенный продукт со стадии с) в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида крем-

ния (4% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

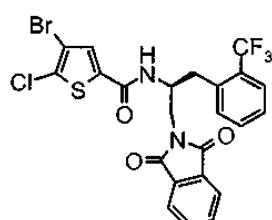
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 17% - 2 стадии) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 476 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,75 (д, J=8,08 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,52 Гц, 2H), 8,08 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 4H), 7,22 (дд, J=6,06, 2,53 Гц, 1H), 4,39 (ущир.с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,91 (д, J=7,33 Гц, 4H).

Пример 25. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

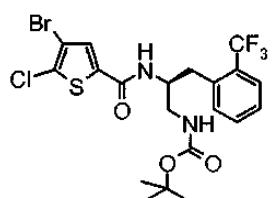


а) 4-Бром-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



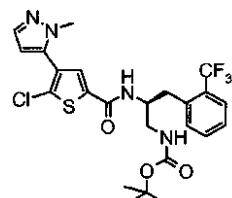
К раствору 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (1,3 г, 5,42 ммоль), PyBrOP (3 г, 6,5 ммоль) и дизопропилэтамина (4,7 мл, 27,1 ммоль) в ДХМ (54 мл) при 25°C добавляли 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (2,0 г, 5,42 ммоль) [полученный в получении 6]. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O и промывали при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 572 (M+H)⁺.

б) 1,1-Диметилэтил {(2S)-2-{[(4-бром-5-хлор-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат



К раствору 4-бром-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (неочищенный продукт со стадии а) в ТГФ-МеOH (1:1, 20 мл) добавляли гидразин (1,59 мл, 54,2 ммоль). Через 12 ч раствор фильтровали и фильтрат концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением свободного основания, которое растворяли в ТГФ (25 мл) и обрабатывали при помощи Boc₂O (1,2 г, 5,31 ммоль). Через 30 мин раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка (800 мг, 27% - 3 стадии): ЖХМС (ES) m/z = 542 (M+H)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил {(2S)-2-{[(5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил {(2S)-2-{[(4-бром-5-хлор-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамата (750 мг, 1,38 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) добавляли K₂CO₃ (762 мг, 5,52 ммоль), тетракистрифенилfosfin Pd(0) (80 мг, 69 мкмоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (373 мг, 1,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, при этом добавляли дополнительное количество тетракистрифенилfosfin Pd(0) (80 мг, 69 мкмоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-

пиразола (373 мг, 1,8 ммоль). Через 12 ч раствор выливали в H₂O (100 мл) и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг, 26%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 544.

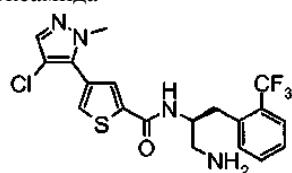
с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

1,1-Диметилэтил { (2S)-2-({ [5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил} карбамат (194 мг, 0,357 ммоль) растворяли в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) и перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с толуолом и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (2-5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

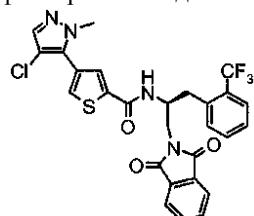
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (134 мг, 85%) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 444 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,10 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,10 (ущир.с, 3H), 7,70 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,57 (д, J=2,02 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 6,49 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,47 (ущир.с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,06 (д, J=8,34 Гц, 4H).

Пример 26. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 24 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (288 мг, 0,826 ммоль) [из получения 6] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата: ЖХМС (ES) m/z = 444 (M+H)⁺.

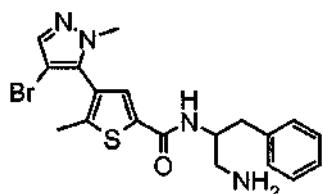
б) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (150 мг, 0,262 ммоль) в ТГФ-МеOH (1:1, 2 мл) добавляли гидразин (123 мкл, 2,62 ммоль). Через 12 ч раствор фильтровали и фильтрат концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 26%) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 444 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,69 (с, 1H), 8,11 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,93 (ущир.с, 3H), 7,69 (с, 2H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,44 (д, J=4,80 Гц, 1H), 4,49 (ущир.с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,99-3,12 (м, 4H).

Пример 27. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-брому-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид

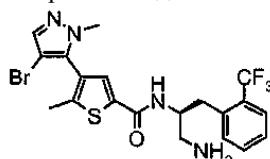


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с про-

цедурой примера 24 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (1 г, 4,52 ммоль) [из получения 9] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали NBS (325 мг, 2,43 ммоль) вместо NCS: ЖХМС (ES) m/z = 434 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,65 (ушир.с, 1Н), 8,01 (ушир.с, 3Н), 7,80 (с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,25-7,32 (м, 4Н), 7,21 (тд, J=6,19, 2,78 Гц, 1Н), 4,31-4,35 (м, 1Н), 3,71 (с, 3Н), 2,86-2,92 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н).

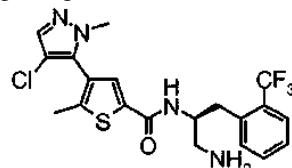
Пример 28. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 26 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (1 г, 4,52 ммоль) [из получения 9] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали NBS (325 мг, 2,43 ммоль) вместо NCS: ЖХМС (ES) m/z = 502 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,81 (ушир.с, 1Н), 8,05 (ушир.с, 3Н), 7,83-7,90 (м, 1Н), 7,67-7,74 (м, 2Н), 7,53-7,60 (м, 2Н), 7,39-7,47 (м, 1Н), 4,48 (д, J=5,05 Гц, 1Н), 3,68-3,76 (м, 3Н), 3,01-3,08 (м, 4Н), 2,33 (с, 3Н).

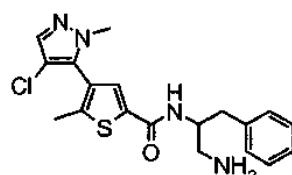
Пример 29. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 26 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (1 г, 4,52 ммоль) [из получения 9] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХМС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,76 (ушир.с, 1Н), 8,03 (ушир.с, 3Н), 7,86 (с, 1Н), 7,70 (с, 2Н), 7,53-7,60 (м, 2Н), 7,39-7,47 (м, 1Н), 4,46 (д, J=9,35 Гц, 1Н), 3,72 (с, 3Н), 3,03-3,10 (м, 4Н), 2,34 (с, 3Н).

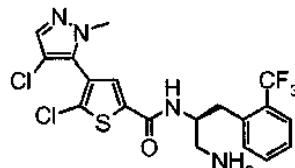
Пример 30. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



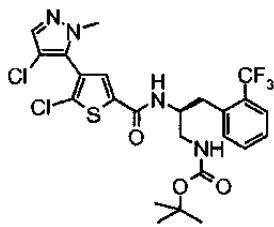
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 24 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (1 г, 4,52 ммоль) [из получения 9] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХМС (ES) m/z = 389 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,67 (ушир.с, 1Н), 8,01 (ушир.с, 3Н), 7,82 (с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,25-7,32 (м, 4Н), 7,19-7,23 (м, 1Н), 4,31-4,38 (м, 1Н), 3,71 (с, 3Н), 2,97 (ушир.с, 2Н), 2,89 (т, J=6,19 Гц, 2Н), 2,34 (с, 3Н).

Пример 31. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



а) 1,1-Диметилэтил {(2S)-2-({[5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат



Раствор 1,1-диметилэтил {(2S)-2-({[5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамата (110 мг, 0,202 ммоль) [полученного в примере 25] и N-хлорсукцинида (35 мг, 0,263 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 578 (M+H)⁺.

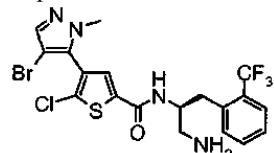
b) N-((1S)-2-Амино-1- {[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

1,1-Диметилэтил {(2S)-2-({[5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат (неочищенный продукт со стадии а) растворяли в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) и перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

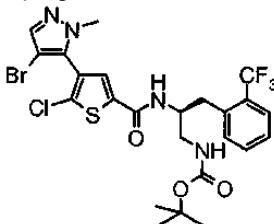
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 44% - 2 стадии) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 478 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,10 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,06 (с, 4H), 7,75 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,45 Гц, 1H), 4,47 (т, J=8,84 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 4H).

Пример 32. Получение N-((1S)-2-амино-1- {[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид



a) 1,1-Диметилэтил {(2S)-2-({[4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат



Раствор 1,1-диметилэтил {(2S)-2-({[5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамата (121 мг, 0,22 ммоль) [полученного в примере 25] и N-бромсукцинида (52 мг, 0,290 ммоль) в ТГФ (2 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 622 (M+H)⁺.

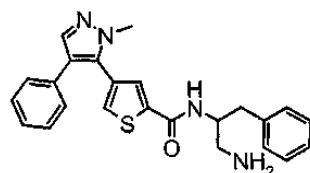
b) N-((1S)-2-Амино-1- {[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

1,1-Диметилэтил {(2S)-2-({[4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино)-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат (неочищенный продукт со стадии а) растворяли в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) и перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

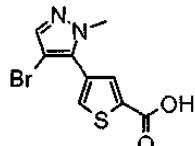
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 44% - 2 стадии) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 522 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,13 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,17 (широк.с, 1H), 8,05 (с, 3H), 7,75 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,58 Гц, 1H), 4,46 (д, J=9,60 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,99-3,13 (м, 4H).

Пример 33. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-4-фенил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

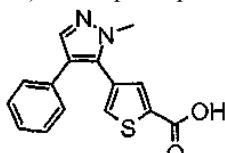


a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



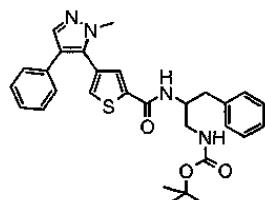
Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевого масла в соответствии с примером 24 за исключением того, что использовали N-бромсукцинимид (1 г, 5,77 ммоль) вместо N-хлорсукцинимида: ЖХМС (ES) m/z = 288 (M+H)⁺.

b) 4-(1-Метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (688 мг, 2,41 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 12 мл) добавляли K₂CO₃ (1,3 г, 9,6 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (139 мг, 0,120 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (293 мг, 2,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, при этом добавляли дополнительное количество тетракистрифенилfosфин Pd(0) (139 мг, 0,120 ммоль) и 2-фенил-5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил-1-метил-1Н-пиразола (293 мг, 2,41 ммоль). Через 12 ч раствор выливали на H₂O и pH доводили до ~4 водным раствором HCl. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 284 (M+H)⁺.

c) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (341 мг, 1,2 ммоль), 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата (300 мг, 1,2 ммоль) [из получения 2], диизопропиэтиламина (1 мл, 6,01 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли РуВгор (673 мг, 1,44 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

d) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

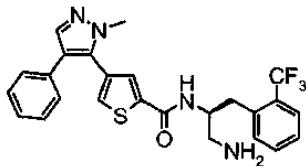
Раствор 1,1-диметилэтил [2-({[4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-3-фенилпропил]карбамата (неочищенный продукт со стадии c) в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (4% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4М HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 21% - 3 стадии) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 417 (M+H)⁺,

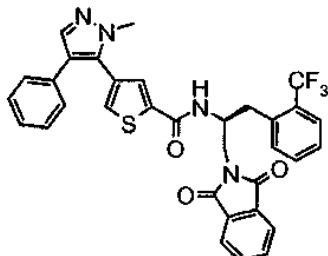
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,82 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,14 (ущир.с, 3H), 7,96 (с, 1H), 7,90 (д, J=1,26 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,25 (т, J=8,46 Гц, 9H), 4,34 (дд, J=7,45, 5,68 Гц, 1H), 3,75 (с, 3H), 2,94-3,00 (м, 2H), 2,89 (дд, J=6,82, 5,31 Гц, 2H).

Пример 34. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-4-

фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 33 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (420 мг, 1,2 ммоль) [из получения 6] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата: ЖХМС (ES) m/z = 615 ($M+H$)⁺.

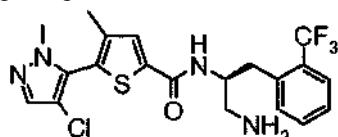
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-4-фенил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (неочищенный продукт со стадии а) в ТГФ-МеOH (1:1, 10 мл) добавляли гидразин (384 мкл, 12 ммоль). Через 12 ч раствор фильтровали и фильтрат концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания.

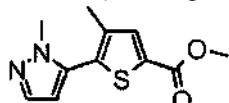
Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 7%) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 485 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,78 (д, J=9,09 Гц, 1Н), 8,05 (широк.с, 3Н), 7,91 (дд, J=9,09, 1,26 Гц, 2Н), 7,83 (с, 1Н), 7,69 (д, J=7,33 Гц, 1Н), 7,50-7,53 (м, 1Н), 7,43 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,47 (т, J=6,82 Гц, 1Н), 7,23-7,30 (м, 4Н), 7,22 (с, 1Н), 4,47 (широк.с, 1Н), 3,75 (с, 3Н), 3,01 (д, J=8,08 Гц, 4Н).

Пример 35. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-метил-2-тиофенкарбоксамида



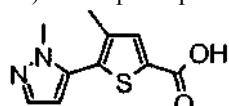
а) Метил 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 5-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилата (1 г, 4,25 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,3 г, 17 ммоль), бис(три-трет-бутилfosфин)палладий(0) (108 мг, 0,213 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (1,2 г, 5,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество тетракистифенилфосфин Pd(0) (279 мг, 0,241 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола (1,2 г, 6,27 ммоль).

Через 12 ч реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 237 ($M+H$)⁺.

б) 4-Метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



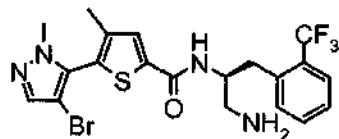
Раствор метил 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (неочищенный продукт со стадии а) в ТГФ (4 мл) и бн. раствор NaOH (4 мл) нагревали до 70°C. Через 1 ч раствор выливали на H₂O и pH доводили до ~4 при помощи водного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метил-2-тиофенкарбоксамид.

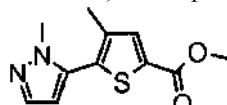
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 27 за исключением того, что использовали 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (424 мг, 1,92 ммоль) вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХМС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,84 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,05 (ушир.с, 3H), 7,84 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,44 (т, J=7,20 Гц, 1H), 4,47-4,54 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,93-3,12 (м, 4H), 2,10 (с, 3H).

Пример 36. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метил-2-тиофенкарбоксамид

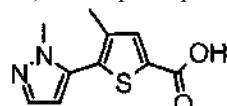


а) Метил 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 5-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилата (1 г, 4,25 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 20 мл) добавляли K₂CO₃ (2,3 г, 17 ммоль), бис(три-трет-бутилfosфин)палладий(0) (108 мг, 0,213 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (1,2 г, 5,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч и добавляли дополнительное количество тетракистифенилfosфин Pd(0) (279 мг, 0,24 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола (1,2 г, 6,27 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

б) 4-Метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



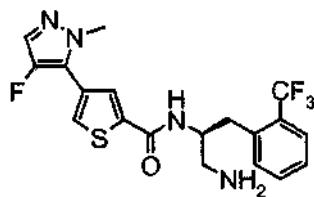
Раствор метил 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (неочищенный продукт со стадии а) в ТГФ (4 мл) и бн. NaOH (4 мл) нагревали до 70°C. Через 1 ч раствор выливали на H₂O и pH доводили до ~4 при помощи водного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-4-метил-2-тиофенкарбоксамид.

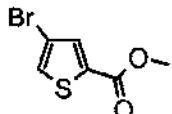
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 26 за исключением того, что использовали 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (424 мг, 1,92 ммоль) вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали N-бромусукцинимид (376 мг, 2,11 ммоль) вместо N-хлорусукцинимида: ЖХМС (ES) m/z = 502 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,84 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,05 (ушир.с, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,67-7,74 (м, 2H), 7,60 (кв., J=7,83 Гц, 2H), 7,40-7,47 (м, 1H), 4,50 (д, J=4,04 Гц, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 4H), 2,09 (с, 3H).

Пример 37. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

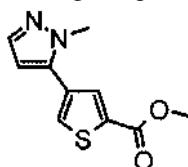


a) Метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилат



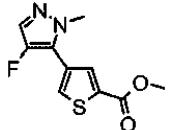
К раствору 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (4 г, 19 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли H_2SO_4 (5 мл) по каплям при 25°C. Раствор перемешивали в течение 12 ч при 50°C и выливали в лед- H_2O и pH доводили до ~11 при помощи водного раствора NaOH. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и использовали непосредственно сразу (4,27 г, колич.): ЖХМС (ES) m/z = 222 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



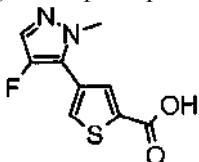
К раствору метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата (1 г, 4,52 ммоль) в диоксане/ H_2O (5:1, 16 мл) добавляли K_2CO_3 (2,7 г, 19 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (116 мг, 0,226 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (1,2 г, 5,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H_2O -ДХМ и водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) Метил 4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



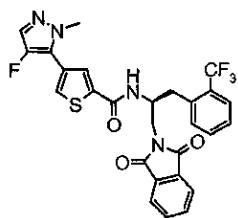
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (330 мг, 1,49 ммоль) и selectfluor® (793 мг, 2,23 ммоль) в ТГФ (7 мл) и H_2O (500 мкл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 1 ч добавляли дополнительное количество selectfluor (793 мг, 2,23 ммоль) и раствор перемешивали еще в течение 12 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H_2O -ДХМ, водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (126 мг, 33%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 241 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) 4-(4-Фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (12 6 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (1 мл) и 6н. NaOH (1 мл) нагревали до 70°C. Через 1 ч раствор выливали на H_2O и pH доводили до ~4 при помощи водного раствора HCl. Водную фазу экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 227 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

е) N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



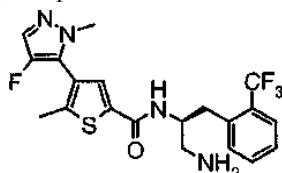
К раствору 4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (84 мг, 0,372 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (130 мг, 0,372 ммоль) [из получения 6], диизопропилэтиламина (323 мкл, 1,86 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли РуВгр (208 мг, 0,446 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между Н₂О/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0,5% MeOH-ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, 65%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 557 (M+H)⁺.

f) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил] этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (135 мг, 0,242 ммоль) в ТГФ-МеOH (1:1, 2 мл) добавляли гидразин (75 мкл, 2,42 ммоль). Через 12 ч раствор фильтровали и фильтрат концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Указанное в заголовке соединение подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии с использованием 5-95% градиента подвижной фазы с получением ТФУ-соли указанного в заголовке соединения, которое нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)), затем преобразовывали в HCl соль с использованием избыточного количества 4M HCl в диоксане (40 мг, 26%): ЖХМС (ES) m/z = 427 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,88 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,06 (ушир.с, 3H), 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,55-7,62 (м, 3H), 7,54 (ушир.с, 1H), 7,41 (д, J=2,53 Гц, 1H), 4,49 (д, J=5,05 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,99-3,11 (м, 4H).

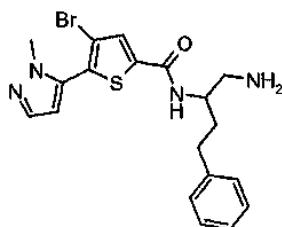
Пример 38. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 37 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилат (1 г, 4,26 ммоль) [из получения 11] вместо метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата: ЖХМС (ES) m/z = 441 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,78 (д, J=9,60 Гц, 1H), 8,03 (ушир.с, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,62 (д, J=4,55 Гц, 1H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,39-7,46 (м, 1H), 4,47 (ушир.с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,06 (ушир.с, 4H), 2,36 (с, 3H).

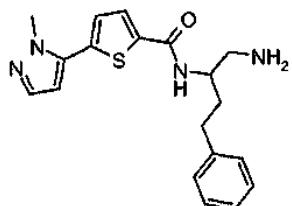
Пример 39. Получение N-[1-(аминометил)-3-фенилпропил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамат (0,44 г, 1,7 ммоль) [из получения 4] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 435 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,92-2,22 (м, 2H), 2,71-2,82 (м, 2H), 3,02-3,11 (м, 1H), 3,12-3,24 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 4,30 (с, 1H), 6,59 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,07 Гц, 1H), 7,22-7,29 (м, 4H), 7,67 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H).

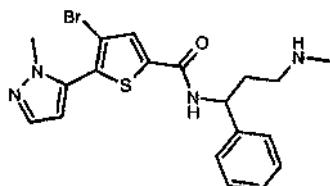
Пример 40. Получение N-[1-(аминометил)-3-фенилпропил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (223 мг, 1,07 ммоль) вместо 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамат (0,51 г, 1,9 ммоль) [из получения 4] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,87-1,99 (м, 2H), 2,69-2,91 (м, 4H), 4,00-4,07 (м, 3H) 4,08-4,16 (м, 1H), 6,56 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,15 (т, J=6,95 Гц, 1H), 7,20-7,28 (м, 4H), 7,35 (д, J=3,79 Гц, 1H), 7,51 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,79 (д, J=3,79 Гц, 1H).

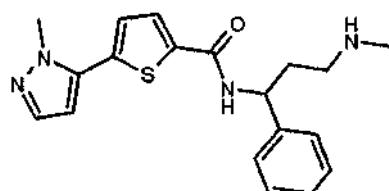
Пример 41. Получение 4-бром-N-[3-(метиламино)-1-фенилпропил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)метилкарбамат (289 мг, 1,09 ммоль) [из получения 12] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 435 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,12-2,23 (м, 2H), 2,45-2,52 (м, 3H), 2,64-2,74 (м, 1H), 2,76 (дд, J=8,72, 5,94 Гц, 1H), 3,77-3,88 (м, 3H), 5,10-5,20 (м, 1H), 6,52 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,82 Гц, 1H), 7,35-7,45 (м, 4H), 7,57 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H).

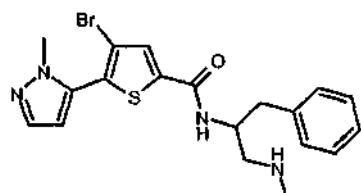
Пример 42. Получение N-[3-(метиламино)-1-фенилпропил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (3-амино-3-фенилпропил)метилкарбамат (430 мг, 1,63 ммоль) [из получения 12] вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-4-фенилбутил)карбамата и использовали 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (224 мг, 1,08 ммоль) вместо 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,18-2,28 (м, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,77-2,85 (м, 1H), 2,87 (дд, J=8,84, 5,81 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 5,19 (дд, J=8,59, 6,57 Гц, 1H), 6,55 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,34-7,41 (м, 3H), 7,44-7,47 (м, 2H), 7,50 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,85 (д, J=4,04 Гц, 1H).

Пример 43. Получение 4-бром-N-[2-(метиламино)-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

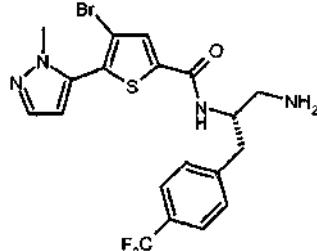


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-3-

фенилпропил)метилкарбамат (0,26 г, 1,09 ммоль) [из получения 12] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 435 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,60 (с, 3H), 2,90-3,01 (м, 2H), 3,06 (д, J=6,57 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,48-4,58 (м, 1H), 6,52 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,17-7,27 (м, 1H), 7,27-7,33 (м, 4H), 7,57 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H).

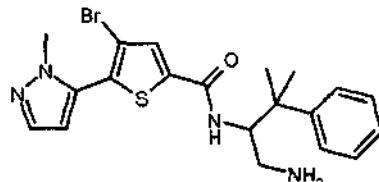
Пример 44. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[4-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 6 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (0,22 г, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl. Реакционную смесь абсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 489 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,04-3,30 (м, 4H), 3,81-3,85 (м, 3H), 4,59 (дд, J=6,32, 3,28 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,58 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,73 (с, 1H).

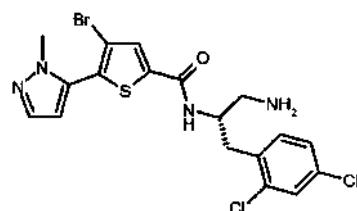
Пример 45. Получение N-[1-(аминометил)-2-метил-2-фенилпропил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-брон-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (194 мг, 0,68 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-(2-амино-3-метил-3-фенилбутил)-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (0,20 г, 0,58 ммоль) [полученный в соответствии с получением 16] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl. Реакционную смесь абсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1%ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 448 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,40 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 2,85-2,92 (м, 1H), 3,01 (д, J=11,37 Гц, 1H), 3,83-3,86 (м, 3H), 4,74 (дд, J=11,37, 2,27 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,71 Гц, 3H), 7,52 (д, J=7,58 Гц, 2H), 7,59 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H).

Пример 46. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,4-дихлорфенил)метил]этил}-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

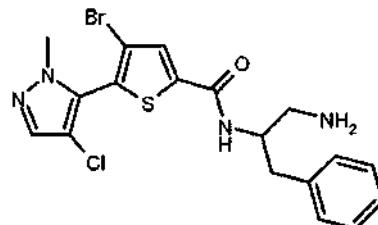


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-брон-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (135 мг, 0,47 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (153 мг, 0,44 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил-2-(трифторметил)-L-фенилаланина. Реакционную смесь абсорбиро-

вали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 491 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,03 (dd, J=13,89, 9,35 Гц, 1H), 3,14-3,21 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,62-4,70 (м, 1H), 6,53 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,51 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,58 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,73-7,76 (м, 1H).

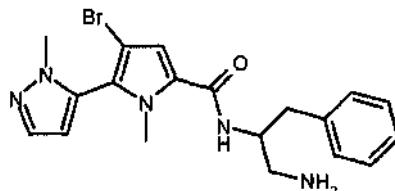
Пример 47. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



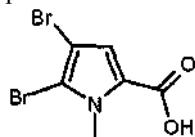
Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 30 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (2,84 г, 9,9 ммоль) вместо 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,95-3,07 (м, 4H), 3,75 (с, 3H), 4,44 (dd, J=6,44, 4,93 Гц, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 7,27-7,32 (м, 4H), 7,59 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

Пример 48. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида



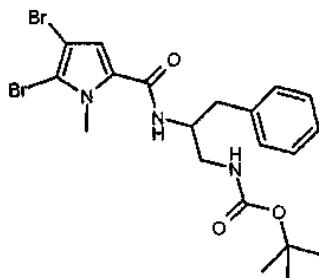
а) 4,5-Дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновая кислота



NBS (6,3 г, 35,4 ммоль) добавляли по порциям в течение 15 мин к перемешиваемому раствору 1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (2,1 г, 16,78 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C. По завершении добавления смесь медленно доводили до 70°C. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O-CHCl₃, водную фазу доводили до pH 3 и водную фазу промывали несколько раз при помощи CHCl₃.

Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением 3:4 смеси 5-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты и 4,5-дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (3,4 г), которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/z = 206/286 (M+H)⁺.

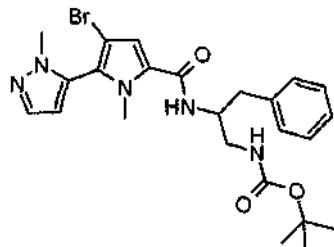
б) 1,1-Диметилэтил (2-{{[4,5-дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}аминο}-3-фенилпропил)карбамат



К раствору 5-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты и 4,5-дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (1,3 г), 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамата (1,2 г, 4,8 ммоль) [из получения 2] и PyBrop (2,6 г, 5,6 ммоль) в CHCl₃ (30 мл) добавляли дизопропилэтиламин (2,8 мл, 16,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии [1:3 EtOAc/гексан] с получением 1:1 смеси 1,1-диметилэтил (2-{{[5-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}аминο}-3-фенилпропил)карбамата и 1,1-

диметилэтил (2-{{(4,5-дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (800 мг): ЖХМС (ES) m/z = 438/518 ($M+H^+$).

с) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-бром-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1:1 смеси 1,1-диметилэтил (2-{{(5-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата и 1,1-диметилэтил (2-{{(4,5-дибром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (307 мг) в диоксане/H₂O (5:1, 5,6 мл) добавляли Cs₂CO₃ (800 мг, 2,5 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (44 мг, 0,04 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (157 мг, 0,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч, после чего добавляли дополнительное количество тетракистрифенилfosфин Pd(0) (20 мг, 0,02 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола (177 мг, 0,85 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением двух изомеров: указанного в заголовке соединения 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (17 мг, 0,033 ммоль) и 1,1-диметилэтил [2-({[1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (20 мг, 0,05 ммоль).

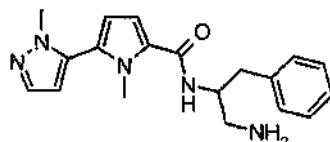
д) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида.

1,1-Диметилэтил [3-{{[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]амино}-3-оксо-2-(фенилметил)пропил]карбамата (0,045 г, 0,09 ммоль) растворяли в CHCl₃ (4 мл) и MeOH (1 мл) и обрабатывали при помощи 4M HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционный раствор адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

Нейтральное соединение с описанной выше стадии растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O (150 мкл) и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения: ЖХ-МС (ES) m/z = 418 ($M+H^+$),

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,76-2,98 (м, 4Н), 3,57 (д, J=2,78 Гц, 3Н), 3,71 (д, J=1,26 Гц, 3Н), 4,28 (ddd, J=8,27, 5,12, 2,78 Гц, 1Н), 6,44 (dd, J=7,58, 2,02 Гц, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 7,18-7,24 (м, 1Н), 7,27-7,32 (м, 4Н), 7,61 (д, J=2,02 Гц, 1Н).

Пример 49. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида

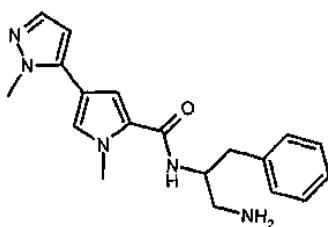


1,1-Диметилэтил [2-({[1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (20 мг, 0,05 ммоль) [полученный в примере 48] в CHCl₃ (4 мл) и MeOH (1 мл) обрабатывали при помощи 4M HCl в диоксане (2 мл). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре реакционный раствор адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения.

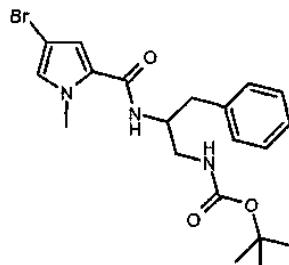
Полученное выше соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O (150 мкл) и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения: ЖХ-МС (ES) m/z = 338 ($M+H^+$),

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,74-2,81 (м, 1Н), 2,83-2,90 (м, 2Н), 2,92-2,98 (м, 1Н), 3,63 (с, 3Н), 3,76 (с, 3Н), 4,29 (ddd, J=8,02, 5,12, 2,53 Гц, 1Н), 6,27 (д, J=4,04 Гц, 1Н), 6,39 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 6,80 (д, J=4,04 Гц, 1Н), 7,20 (тд, J=5,87, 2,65 Гц, 1Н), 7,26-7,31 (м, 4Н), 7,57 (д, J=2,02 Гц, 1Н).

Пример 50. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-1-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамида

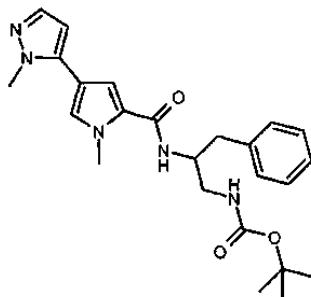


a) 1,1-Диметилэтил (2-{[(4-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (610 мг, 3,0 ммоль), 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (748 мг, 2,99 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 2] и РуВгор (1,71 г, 3,67 ммоль) в хлороформе (15 мл). Добавляли DIEA (1,8 мл, 10,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (335 мг, 26%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 438$ ($M+H$)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [2-{[1-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино]-3-фенилпропилкарбамат



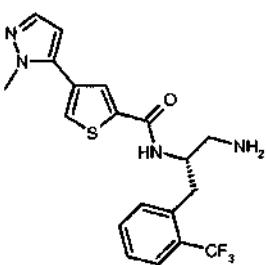
К раствору 1,1-диметилэтил (2-{[(4-бром-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (313 мг, 0,717 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 6,25 мл) добавляли Cs₂CO₃ (840 мг, 2,6 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (62 мг, 0,05 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (202 мг, 1,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O и CHCl₃. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (35% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 91%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 438$ ($M+H$)⁺.

c) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-1-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-карбоксамид.

HCl в диоксане (4M, 2 мл) добавляли к раствору 1,1-диметилэтил [2-{[1-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-1Н-пиррол-2-ил]карбонил}амино]-3-фенилпропилкарбамата (285 мг, 0,65 ммоль) в CHCl₃/MeOH (10:1, 10 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (71 мг, 0,21 ммоль, 32%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 338$ ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,77-2,93 (м, 4H), 3,86 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,29 (ddd, J=8,15, 4,74, 2,02 Гц, 1H), 6,30 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,94 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,14 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,19 (тд, J=5,56, 3,03 Гц, 1H), 7,25-7,30 (м, 4H), 7,41 (д, J=1,77 Гц, 1H).

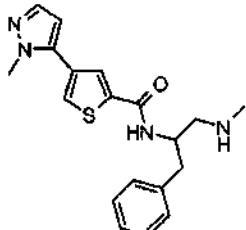
Пример 51. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (232 мг, 1,11 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты. Реакционную смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,09-3,30 (м, 4H), 3,97-4,00 (м, 3H), 4,62-4,72 (м, 1H), 6,48 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,08, 4,42, 4,17 Гц, 1H), 7,51-7,56 (м, 3H), 7,72 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,89-7,93 (м, 2H).

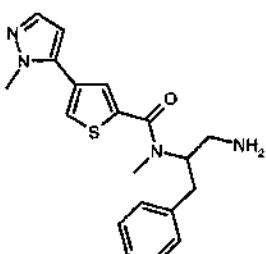
Пример 52. Получение N-[2-(метиламино)-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)метилкарбамат (0,32 г, 1,2 ммоль) [из получения 13] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата и использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (220 мг, 1,06 ммоль) вместо 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,41 (с, 3H), 2,81 (тд, J=11,81, 7,96 Гц, 2H), 2,87-2,97 (м, 2H), 3,96 (с, 3H), 4,43-4,52 (м, 1H), 6,45 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,16-7,23 (м, 1H), 7,25-7,30 (м, 4H), 7,50 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,85 (д, J=13,14 Гц, 2H).

Пример 53. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-N-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

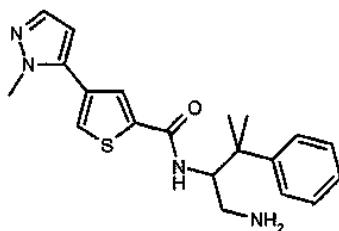


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 2-[2-(метиламино)-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (200 мг, 0,7 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl и использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (150 мг, 0,72 ммоль) вместо 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты. Реакционную смесь абсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,86 (с, 3H), 2,97 (дд, J=14,02, 8,72 Гц, 2H), 3,12-3,23 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 6,47 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 5H), 7,51 (д, J=2,02 Гц, 1H),

7,88 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,94 (д, J=1,52 Гц, 1H).

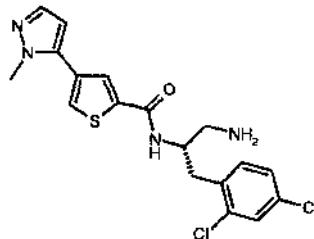
Пример 54. Получение N-[1-(аминометил)-2-метил-2-фенилпропил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (129 мг, 0,62 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-(2-амино-3-метил-3-фенилбутил)-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (0,20 г, 0,58 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 14] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 369 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,36 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 2,61 (д, J=6,82 Гц, 2H), 3,99 (с, 3H), 4,49 (т, J=6,95 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,71 Гц, 2H), 7,47-7,52 (м, 3H), 7,89 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,52 Гц, 1H)).

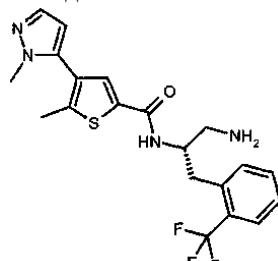
Пример 55. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(2,4-дихлорфенил)метил]этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



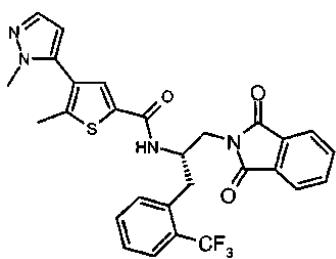
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (99 мг, 0,48 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (155 мг, 0,44 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо N-{{[1,1-диметилэтил]окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина. Реакционную смесь абсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 411 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,05-3,28 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 4,63-4,72 (м, 1H), 6,47 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,26-7,29 (м, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 7,49 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,86 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,90 (д, J=1,52 Гц, 1H).

Пример 56. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (206 мг, 0,93 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой получения 9], 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (209 мг, 0,60 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и РуВгр (340 мг, 0,73 ммоль) в хлороформе (15 мл). Добавляли DIEA (0,81 мл, 4,65 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 0,203 ммоль, 22%): ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

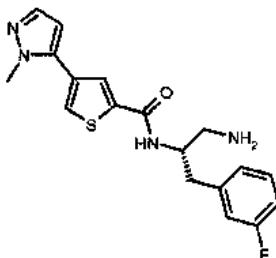
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (112 мг, 0,203 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (40 мкл, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (43 мг, 0,102 ммоль, выход 50%): ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,38 (с, 3Н), 3,01 (м, 1Н), 3,08 (д, J=6,57 Гц, 3Н), 3,76-3,83 (м, 3Н), 4,47 (м, 1Н), 6,37 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 7,41 (т, J=7,58 Гц, 1Н), 7,50-7,57 (м, 2Н), 7,57-7,63 (м, 1Н), 7,68 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 8,04 (д, J=9,09 Гц, 1Н), 8,15 (с, 3Н), 8,96 (с, 1Н).

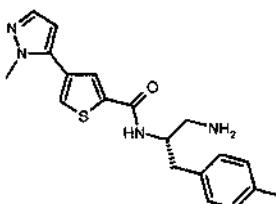
Пример 57. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (222 мг, 1,07 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (357 мг, 1,2 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 359 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,96-3,06 (м, 4Н), 3,92-3,98 (м, 3Н), 4,40 (дд, J=8,08, 5,56 Гц, 1Н), 6,48 (Д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,02 (тд, J=8,46, 2,02 Гц, 1Н), 7,14 (т, J=8,08 Гц, 2Н), 7,26-7,35 (м, 1Н), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,16-8,27 (м, 3Н), 8,34 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 9,08 (д, J=8,34 Гц, 1Н).

Пример 58. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-4-{1-метил-1Н-пиразол-5-ил}-2-тиофенкарбоксамида

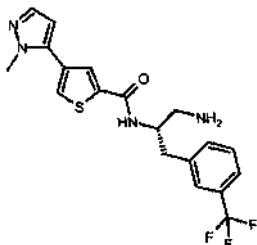


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с про-

цедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (138 мг, 0,66 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (196 мг, 0,66 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 359 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,80-3,03 (м, 4Н), 3,89-3,97 (м, 3Н), 4,30-4,40 (м, 1Н), 6,45 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,12 (т, J=8,84 Гц, 2Н), 7,29 (дд, J=8,34, 5,56 Гц, 2Н), 7,48 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,92 (ущир.с, 3Н), 7,96 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,58 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

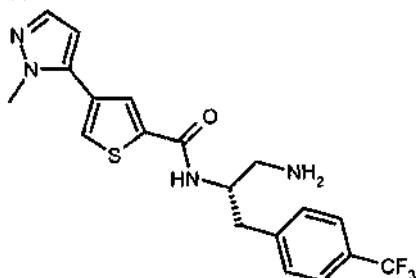
Пример 59. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (189 мг, 0,91 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (297 мг, 0,85 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,06 (д, J=7,07 Гц, 4Н), 3,91-3,98 (м, 3Н), 4,35-4,45 (м, 1Н), 6,46 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,49-7,57 (м, 2Н), 7,58-7,63 (м, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,98 (д, J=1,52 Гц, 1Н), 8,23 (с, 3Н), 8,32 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 9,11 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

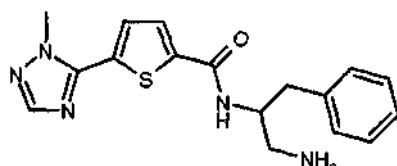
Пример 60. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[4-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



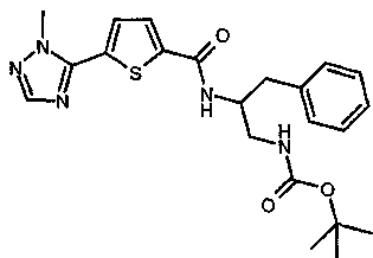
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (240 мг, 0,9 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[4-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (278 мг, 0,80 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,04 (м, 4Н), 3,96 (с, 3Н), 4,42 (с, 1Н), 6,44-6,49 (м, 1Н), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=7,83 Гц, 2Н), 7,66 (д, J=8,08 Гц, 2Н), 8,01 (с, 1Н), 8,05-8,32 (ущир.м, 3Н), 8,34 (м, 1Н), 8,9-9,2 (ущир.с, 1Н).

Пример 61. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



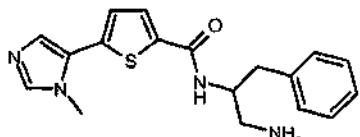
К раствору 1,1-диметилэтил [3-фенил-2-({[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)пропил]карбамата (154 мг, 0,32 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 3] в диоксане/H₂O (5:1, 3,1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (415 мг, 1,27 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (29 мг, 0,03 ммоль) и 5-иод-1-метил-1Н-1,2,4-триазол (95 мг, 0,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 15]. Реакционную смесь нагревали до 85°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O и CHCl₃, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, абсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (35-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (61 мг, 28%): ЖХ-МС (ES) m/z = 521.

b) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

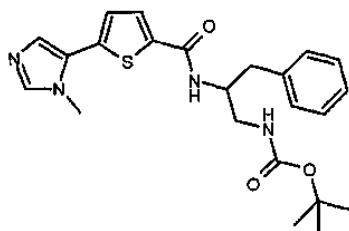
Раствор HCl в диоксане (4М, 1 мл) добавляли к раствору 1,1-диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (61 мг, 0,12 ммоль) в CHCl₃/MeOH (10:1, 10 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (30 мг, 0,09 ммоль, 77%): ЖХ-МС (ES) m/z = 341 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,79-2,91 (м, 3Н), 2,94 (т, J=5,56 Гц, 1Н), 4,10 (с, 3Н), 4,25-4,34 (м, 1Н), 7,18 (ddd, J=8,27, 5,75, 3,16 Гц, 1Н), 7,24-7,29 (м, 4Н), 7,63 (д, J=4,04 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=4,04 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н).

Пример 62. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил [2-фенил-2-({[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)этил]карбамата (72 мг, 0,15 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 3] в диоксане/H₂O (5:1, 1,4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (200 мг, 0,61 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (8,5 мг, 0,01 ммоль) и 5-бром-1-метил-1Н-имидазол (64 мг, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 85°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. После завершения реакции смесь распределяли между H₂O (25 мл) и CHCl₃. Органические слои сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (35-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (19,6 мг, 31%) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 441.

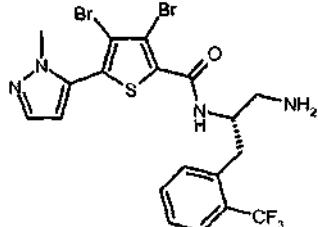
b) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор HCl в диоксане (4М, 1 мл) добавляли к раствору 1,1-диметилэтил [2-({[5-(1-метил-1Н-имидазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (19,6 мг, 0,04 ммоль) в CHCl₃/MeOH (10:1, 5 мл). После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19 мг, 0,05 ммоль, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 341 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,77-2,83 (м, 1H), 2,85-2,91 (м, 2H), 2,93-2,99 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,30 (ddd, J=8,08, 4,80, 1,77 Гц, 1H), 7,15-7,31 (м, 7H), 7,69 (д, J=4,04 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H).

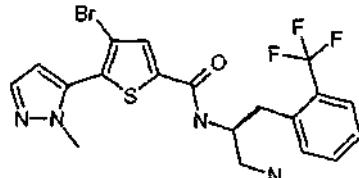
Пример 63. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-3,4-дибром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 3,4-дибром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (253 мг, 0,69 ммоль) вместо 5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты. Реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения, которое подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии 5-95% H₂O (1% ТФУ)/MeCN (1% ТФУ) с получением ТФУ соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 569 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,14-3,30 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,73 (dd, J=9,47, 4,67 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,56-7,62 (м, 3H), 7,74 (д, J=7,83 Гц, 1H).

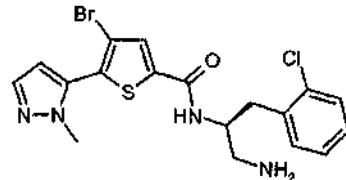
Пример 64. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (143 мг, 0,50 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 488 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,15 (с, 2H), 3,23 (с, 2H), 3,84 (с, 3H), 4,65 (с, 1H), 6,52-6,57 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,52-7,61 (м, 3H), 7,72 (с, 1H), 7,81 (с, 1H).

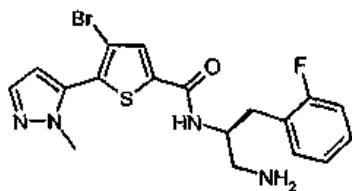
Пример 65. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(2-хлорфенил)метил]этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (143 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион-HCl (157 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 455 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,11 (с, 1H), 3,22 (с, 1H), 3,27 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 4,70 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,41 (с, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,88 (с, 1H).

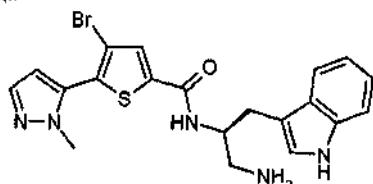
Пример 66. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(2-фторфенил)метил]этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (143 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (149 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 438 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,00 (с, 1H), 3,09 (с, 1H), 3,15 (дд, J=3,41, 1,64 Гц, 2H), 3,83 (с, 4H), 4,58 (с, 1H), 6,52 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,08-7,17 (м, 3H), 7,27-7,37 (м, 3H), 7,59 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,74 (д, J=3,54 Гц, 1H).

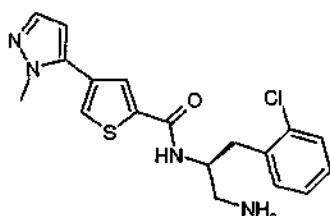
Пример 67. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(1Н-индол-3-илметил)этил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновую кислоту (143 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(1Н-индол-3-ил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (160 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 459 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,15 (дт, J=10,42, 6,79 Гц, 3H), 3,27 (дд, J=4,04, 2,27 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,63 (д, J=6,82 Гц, 1H), 6,54 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,05 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,07 Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,37 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,64-7,73 (м, 2H), 7,77 (с, 1H).

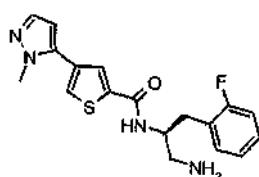
Пример 68. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(2-хлорфенил)метил]этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2-хлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (157 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 375 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,11-3,20 (м, 1H), 3,22-3,31 (м, 3H), 4,23 (с, 3H), 4,75 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 7,18-7,26 (м, 2H), 7,38 (д, J=6,06 Гц, 1H), 7,46 (д, J=4,55 Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,32 (с, 1H).

Пример 69. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(2-фторфенил)метил]этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

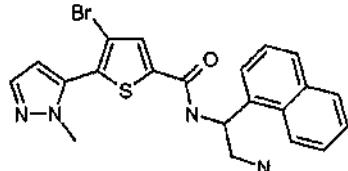


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион-HCl (149 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с

процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 359 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,06-3,17 (м, 2H), 3,25-3,31 (м, 2H), 4,18 (с, 3H), 4,59-4,67 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 7,05-7,12 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 8,12 (д, J=1,01 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,21 (с, 1H).

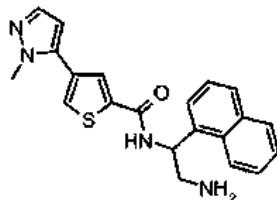
Пример 70. Получение N-[2-амино-1-(1-нафталенил)этил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(1-нафталенил)этил]карбамат (143 мг, 0,5 ммоль) [из получения 16] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 456 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,60 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 6,33 (д, J=10,11 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 7,55-7,61 (м, 3H), 7,64 (д, J=8,34 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,92-7,99 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,26 (с, 1H).

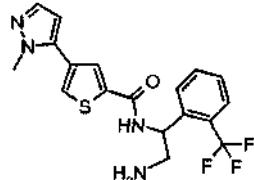
Пример 71. Получение N-[2-амино-1-(1-нафталенил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(1-нафталенил)этил]карбамат (143 мг, 0,5 ммоль) [из получения 16] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 377 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,62 (д, J=4,04 Гц, 1H), 3,67-3,78 (м, 1H), 4,08-4,10 (м, 3H), 6,35 (с, 1H), 6,73 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,55-7,60 (м, 2H), 7,62-7,67 (м, 1H), 7,76 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,93-7,99 (м, 2H), 8,10 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,23-8,27 (м, 2H).

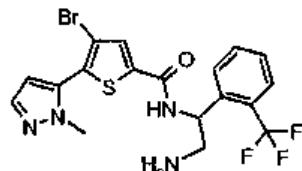
Пример 72. Получение N-{2-амино-1-[2-(трифторметил)фенил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 4,5-дибром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил {2-амино-2-[2-(трифторметил)фенил]этил}карбамат (152 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,36-3,39 (м, 1H), 3,46-3,53 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 5,86-5,91 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 7,51 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,94 (с, 1H), 8,05 (с, 1H).

Пример 73. Получение N-{2-амино-1-[2-(трифторметил)фенил]этил}-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

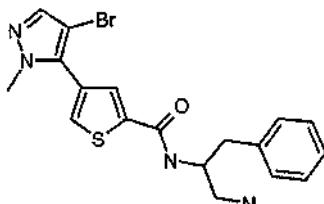


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с про-

цедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил {2-амино-2-[2-(трифторметил)фенил]этил}карбамат (152 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 474 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,37 (с, 1H), 3,65 (с, 1H), 3,89-4,00 (м, 3H), 5,88 (с, 1H), 6,76 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,77 (д, J=9,60 Гц, 2H), 7,91-8,03 (м, 2H), 8,26 (д, J=2,27 Гц, 1H).

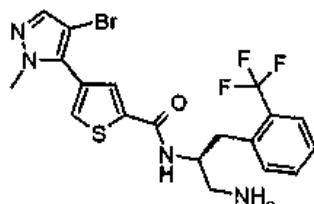
Пример 74. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 24 за исключением того, что использовали NBS (194 мг, 1,09 ммоль) вместо NCS: ЖХ-МС (ES) m/z = 418 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,03 (д, J=7,33 Гц, 2H), 3,23 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,56 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,20-7,27 (м, 1H), 7,28-7,34 (м, 4H), 7,58 (с, 1H), 7,96 (с, 2H).

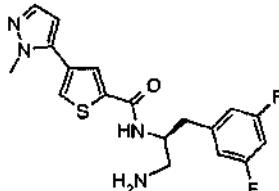
Пример 75. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 25 за исключением того, что использовали NBS (67 мг, 0,5 ммоль) вместо NCS: ЖХ-МС (ES) m/z = 488 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,10-3,19 (м, 1H), 3,20-3,28 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 4,66 (дд, J=8,59, 3,03 Гц, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,59 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,98 (с, 2H).

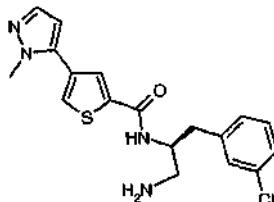
Пример 76. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион-HCl (158 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ м.д. 2,94-3,06 (м, 4H), 3,95 (с, 3H), 4,40 (д, J=6,06 Гц, 1H), 6,46 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,00-7,10 (м, 3H), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,10 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,92 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 77. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-хлорфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

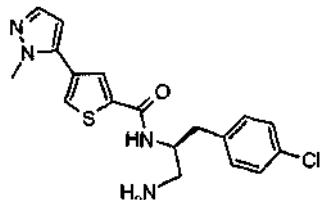


Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую ки-

слоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-хлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (157 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 2,92-3,04 (м, 4H), 3,92-3,98 (м, 3H), 4,36 (д, J=5,56 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 7,19-7,29 (м, 2H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,37-7,42 (м, 1H), 7,47 (с, 1H), 8,17 (с, 3H), 8,85-9,07 (м, 1H).

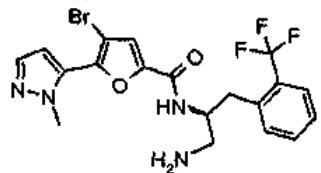
Пример 78. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(4-хлорфенил)метил]этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (104 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (157 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона-HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 2,92-2,97 (м, 2H), 2,99-3,04 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 4,32-4,42 (м, 1H), 6,43-6,50 (м, 1H), 7,27-7,37 (м, 4H), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,21 (с, 3H), 8,94-9,10 (м, 1H).

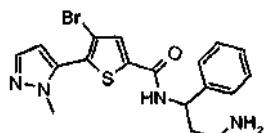
Пример 79. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4,5-дибром-2-фуранкарбоновую кислоту (135 мг, 0,5 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты: ЖХ-МС (ES) m/z = 472 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 3,11 (д, J=9,85 Гц, 1H), 3,21-3,31 (м, 3H), 4,06 (с, 3H), 4,70 (с, 1H), 6,87 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,41-7,48 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 2H), 7,60 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1H).

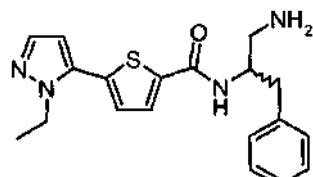
Пример 80. Получение N-(3-амино-1-фенилпропил)-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



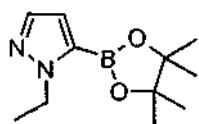
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтан [3-(метиламино)-3-фенилпропил]карбамат (125 мг, 0,5 ммоль) [из получения 3] вместо 1,1-диметилэтан (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 420 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ м.д. 2,25-2,37 (м, 2H), 2,96 (д, J=8,08 Гц, 1H), 3,04-3,13 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 5,22 (т, J=7,58 Гц, 1H), 6,53 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,35 (д, J=6,57 Гц, 1H), 7,44 (дт, J=15,09, 7,48 Гц, 4H), 7,58.

Пример 81. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 1-Этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол

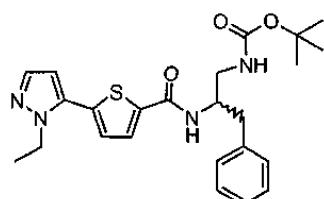


К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 2,2 г, 55 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли пиразол (3,4 г, 50 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Через 30 мин к указанной выше суспензии добавляли EtI (7,75 г, 50 ммоль) по каплям. После завершения реакции (20 ч) суспензию фильтровали и полученный раствор использовали непосредственно с дополнительной очисткой.

При 0°C к указанному выше раствору 1-этилпиразола (~50 ммоль) добавляли n-BuLi (2,5M в гексане, 22 мл, 55 ммоль). Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C [J. Heterocyclic Chera. 41, 931 (2004)]. К реакционному раствору добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (10,2 г, 55 ммоль). По прошествии 15 мин при -78°C реакционной смеси давали нагреться до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением рыжевато-коричневого твердого вещества (9,8 г, 89%), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХМС (ES) m/z = 141 (M+H)⁺ для [RB(OH)₂];

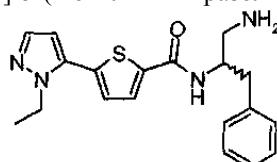
¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ м.д. 7,52 (д, J=2 Гц, 1H), 6,36 (д, J=2 Гц, 1H), 4,48 (кв., J=7,2 Гц, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,36 (с, 12H).

b) 1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил (2-{[(5-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (100 мг, 0,23 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) добавляли K₂CO₃ (100 мг, 0,72 ммоль), тетракистрифенилфосфин Pd(0) (30 мг, 26 мкмоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (64 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диокside кремния (гексан/EtOAc, 40-60%) с получением указанного в заголовке соединения (0,074 г, 71%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 455 (M+H)⁺.

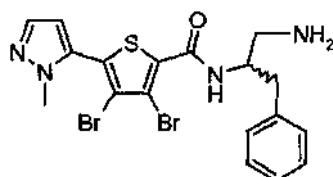
c) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



1,1-Диметилэтил [2-({[5-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (74 мг, 0,16 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали при помощи ТФУ (1 мл). Через 1 ч раствор концентрировали и нейтрализовали через диоксид кремния с использованием 4% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH). Указанное в заголовке соединение подвергали дополнительной очистке с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения (47 мг, 50%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,71 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34-7,22 (м, 6H), 6,51 (д, J=1,8 Гц, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,34 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,22 (дд, J=3,5, 13,1 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=10,1, 13,1 Гц, 1H), 3,00 (м, 2H) и 1,42 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 82. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-3,4-дibrom-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

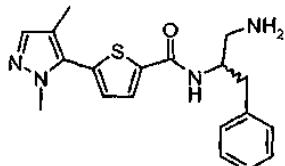


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (3-фенил-2-[(3,4,5-трибром-2-тиенил)карбонил]амино)пропилкарбамат (120 мг, 0,20 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат: ЖХ-МС

(ES) m/z = 499 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,59 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 6,53 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,27 (д, J=13,1, 4,3 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=13,1, 9,4 Гц, 1H), 3,09 (дд, J=14,2, 6,1 Гц, 1H), 3,02 (дд, J=13,9, 9,1 Гц, 1H) и 1,96 (с, 3H).

Пример 83. N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

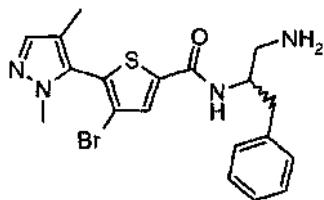


а) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (64,0 мг, 0,23 ммоль) [из получения 17] вместо 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуанил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата и использовали 1,1-диметилэтил (2-{[(5-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат (110 мг, 0,25 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил (2-{[(5-бром-3-тиенил)карбонил]амино}-2-фенилэтил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,75 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,40 (ушир.с, 1H), 7,32-7,23 (м, 5H), 7,21 (д, J=3,8 Гц, 1H), 4,56 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,23 (дд, J=13,1, 3,8 Гц, 1H), 3,15 (дд, J=12,9, 10,1 Гц, 1H), 3,01 (м, 2H) и 2,10 (с, 3H).

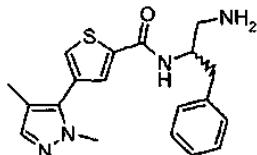
Пример 84. N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-бром-5-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (77 мг, 0,23 ммоль) [из получения 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и использовали 1,1-диметилэтил (2-{[(4,5-дигром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат (150 мг, 0,29 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуанил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 434 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,77 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35-7,23 (м, 5H), 4,55 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,23 (дд, J=3,5 Гц, 1H), 3,13 (дд, J=10,6, 13,1 Гц, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H) и 1,99 (с, 3H).

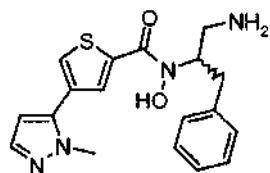
Пример 85. N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



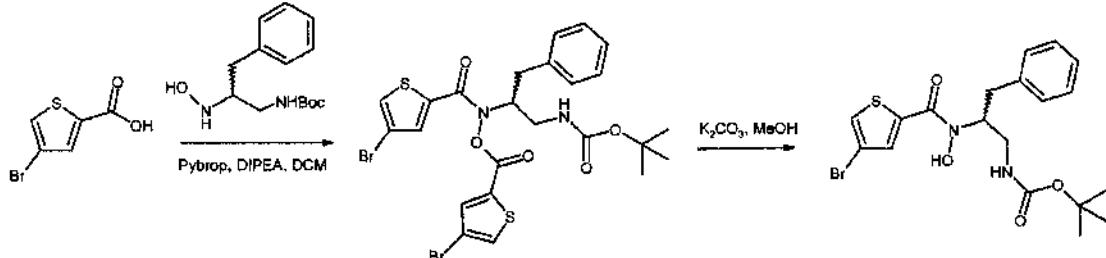
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 1 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (220 мг, 1,0 ммоль) [из получения 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и использовали 1,1-диметилэтил (2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат (150 мг, 0,34 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [2-({[4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуанил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 8,14-8,13 (м, 3H), 7,35-7,20 (м, 5H), 4,58 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,36-3,22 (м, 2H), 3,12-3,01 (м, 2H) и 2,21 (с, 3H).

Пример 86. N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-N-гидрокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



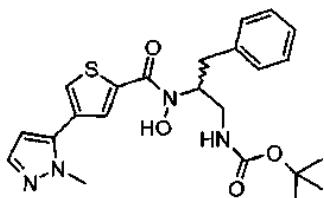
а) 1,1-Диметилэтил {2-[[4-бром-2-тиенил]карбонил](гидроксиамино)-3-фенилпропил} карбамат



К раствору 4-бромо-2-тиофенкарбоновой кислоты (1,0 г, 4,83 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли PyBrop (3,4 г, 7,24 ммоль) и основание Хунига (2 мл, 12,6 ммоль). Через 15 мин к реакционной смеси в ДХМ (2 мл) добавляли 1,1-диметилэтил [2-(гидроксиамино)-3-фенилпропил]карбамат (641 мг, 2,41 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали с получением неочищенного 1,1-диметилэтил [2-((4-бром-2-тиенил)карбонил){[(4-бром-2-тиенил)карбонил]окси}амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХ-МС (ES) $m/z = 645 (M+H)^+$.

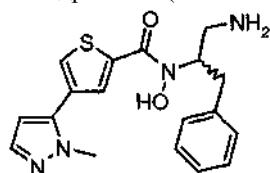
К раствору 1,1-диметилэтил [2-((4-бром-2-тиенил)карбонил){[(4-бром-2-тиенил)карбонил]окси}амино)-3-фенилпропил]карбамата в MeOH (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,0 г, 7,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (EtOAc/тексан, 30%) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 37% для двух стадий) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 456 (M+H)^+$.

б) 1,1-Диметилэтил [2-(гидрокси){[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил {2-[(4-бром-2-тиенил)карбонил](гидроксиамино)-3-фенилпропил} карбамата (100 мг, 0,22 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) добавляли K_2CO_3 (91 мг, 0,66 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (23 мг, 0,022 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (68 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/тексан, 20-40%) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 87%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 456 (M+H)^+$.

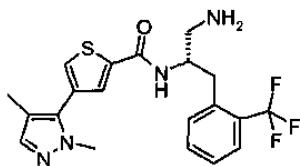
с) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-N-гидрокси-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



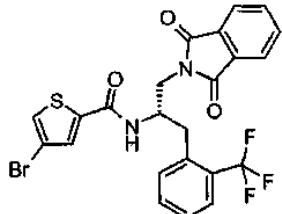
1,1-Диметилэтил [2-(гидрокси){[4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (84 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали при помощи ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) и концентрировали с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения (51,2 мг, 64,8%). ЖХ-МС (ES) $m/z = 357 (M+H)^+$,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц) δ м.д. 8,03 (с, 1H), 7,94 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,46 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 5H), 5,16 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,38 (дд, $J=13,1, 10,6$ Гц, 1H), 3,17-3,11 (м, 2H) и 2,95 (дд, $J=13,6, 6,6$ Гц, 1H).

Пример 87. N-((1S)-2-Амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

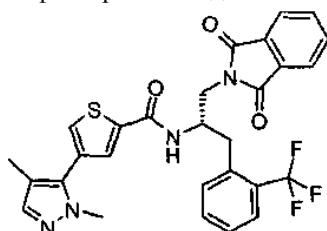


а) 4-Бром-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-2-тиофенкарбоксамид



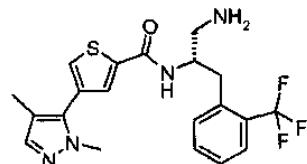
К раствору 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (80 мг, 0,39 ммоль) в ДХМ (2 мл) при 25°C добавляли гексафтормонат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (218 мг, 0,47 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,2 мл, 1,14 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин к указанному выше раствору добавляли диамин 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (165 мг, 0,43 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колончной хроматографии (диоксид кремния, 10% MeOH в CH₃Cl) с получением указанного в заголовке соединения (206 мг, 99%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 538 (M+H)⁺.

б) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-бром-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-2-тиофенкарбоксамида (200 мг, 0,37 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1, 6 мл) добавляли K₂CO₃ (0,17 г, 1,23 ммоль), тетракистрифенилфосфин Pd(0) (42 мг, 0,036 ммоль) и 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (413 мг, 1,86 ммоль) [из получения 17]. Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (10-50% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (192 мг, 94%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

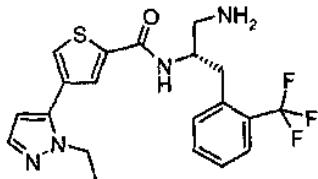


4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-этил)-2-тиофенкарбоксамид (110 мг, 0,198 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч концентрировали и остаток в ДХМ (2 мл) обрабатывали при помощи ТФУ (1,0 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) и концентрировали с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Бис-ТФУ соль нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (90:9:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 34,6%) в виде соли HCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 8,27 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,70 (д, 7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=7,6, 7,3 Гц, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,12 (с, 3H), 3,41-3,19 (м, 4H) и 2,24 (с, 3H).

Пример 88. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-

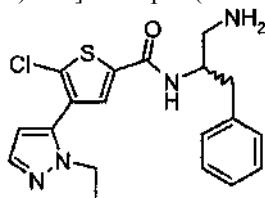
2-тиофенкарбоксамид



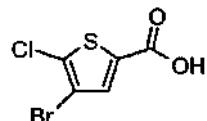
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 87 за исключением того, что использовали 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (104 мг, 0,47 ммоль) вместо 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола. ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц) δ м.д. 8,35-8,31 (м, 2H), 8,21 (ущир.с, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 7,42 (dd J=7,6, 7,3 Гц, 1H), 7,00 (м, 1H), 4,70-4,61 (м, 3H), 3,40-3,17 (м, 4H) и 1,57 (т, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 89. N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

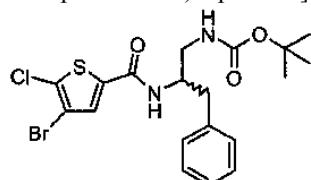


а) 5-Хлор-4-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



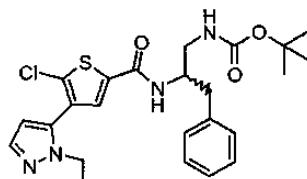
К раствору 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (2,07 г, 10 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NCS (2,7 г, 15 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Происходило осаждение желаемого продукта после добавления воды (5 мл). Белое твердое вещество фильтровали и сушили в условиях высокого вакуума с получением 1,9 г (79%). ЖХ-МС (ES) m/z = 242 (M+H)⁺,

б) 1,1-Диметилэтил [2-{{[4-бром-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил]карбамат



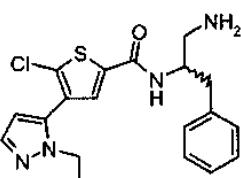
К раствору 5-хлор-4-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (242 мг, 1,0 ммоль) и дизопропилэтамина (2,5 мл, 14,60 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (2,5 г, 5,30 ммоль) одной порцией. Через 30 мин добавляли 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (250 мг, 1,0 ммоль) одной порцией. Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 97%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 474 (M+H)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [2-{{[5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил]карбамат



К раствору 1,1-диметилэтил (2-{{[4-бром-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил)карбамата (100 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Na₂CO₃ (2н., 0,3 мл, 0,6 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (20 мг, 24 мкмоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (92 мг, 0,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диокside кремния (гексан/EtOAc, 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 489 (M+H)⁺.

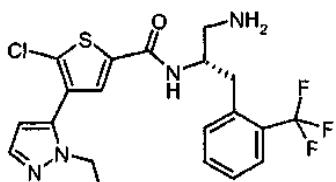
д) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



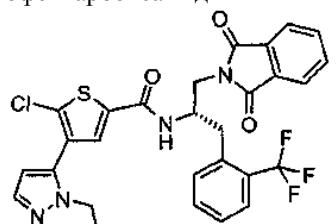
1,1-Диметилэтил [2-({[5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (61 мг, 0,12 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и обрабатывали при помощи ТФУ (1 мл). Через 0,5 ч раствор концентрировали и нейтрализовали через диоксид кремния с использованием 4% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH). Указанное в заголовке соединение подвергали дополнительной очистке с использованием обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения (41 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 389 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,33-7,21 (м, 5H), 6,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 4,10 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,22 (дд, J=12,9, 3,5 Гц, 1H), 3,12 (дд, J=12,6, 10,1 Гц, 1H), 2,98 (м, 2H) и 1,35 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 90. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

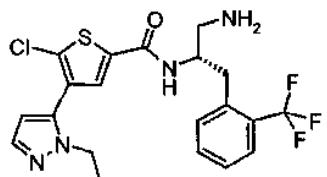


а) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 89 (c) за исключением того, что использовали 4-бром-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (150 мг, 0,26 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил (2-{[(4-бром-5-хлор-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

б) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

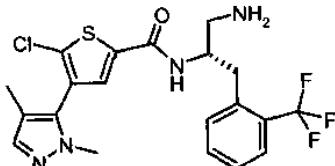


К раствору 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (110 мг, 0,19 ммоль) в MeOH/TГФ(5 мл/0,5 мл) добавляли гидразин (0,5 мл, 15,9 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Бис-ТФУ соль растворяли в воде и нейтрализовали при помощи гидроксида аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания, которое растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (водн., 37%). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 26%) в виде ди-HCl соли: ЖХ-МС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺.

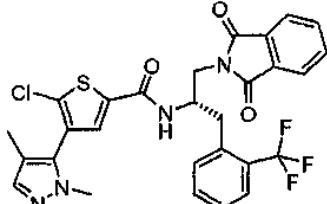
¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 8,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=7,3, 7,6 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 6,90 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,43 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,37-3,16 (м, 4H) и 1,50 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 91. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-

пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

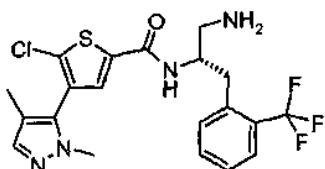


a) 5-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-бром-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (260 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (2н., 0,7 мл, 1,4 ммоль), Pd(dppf) Cl_2 (40 мг, 48 мкмоль) и 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (303 мг, 1,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C в герметично закрытой пробирке в атмосфере N_2 . Через 8 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением указанного в заголовке соединения (196 мг, 73,4%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 587 (\text{M}+\text{H})^+$.

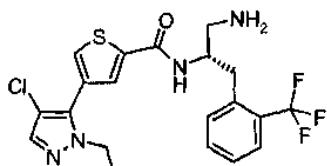
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



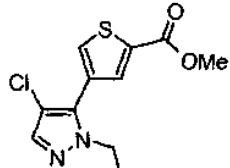
К раствору 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (196 мг, 0,34 ммоль) в MeOH/TGF (2 мл/0,5 мл) добавляли гидразин (0,5 мл, 15,9 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали и очищали на диоксиде кремния (50% MeOH в CHCl_3 (0,5% NH_4OH) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания, которое растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (водн., 37%). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 51%) в виде ди- HCl соли: ЖХ-МС (ES) $m/z = 457 (\text{M}+\text{H})^+$.

^1H ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$, 400 МГц) δ м.д. 7,96 (с, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,33-3,14 (м, 4H) и 2,10 (с, 3H).

Пример 92. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



a) Метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат

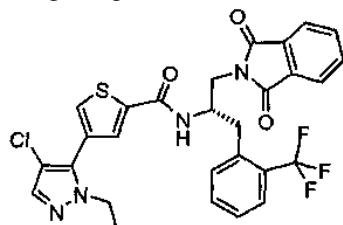


К раствору метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата (1,0 г, 4,52 ммоль) в диоксане/ H_2O (5:1, 6 мл) добавляли K_2CO_3 (1,86 г, 13,5 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (260 мг, 0,23 ммоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,3 г, 5,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (гексан/ EtOAc , 20-40%) с получением метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (0,7 г, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 237$

$(M+H)^+$.

К раствору полученного выше соединения (0,5 г, 2,11 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли NCS (0,364 г, 2,74 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере азота. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (гексан/EtOAc, 10-20%) с получением указанного в заголовке соединения (0,45 г, 78%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 ($M+H$)⁺.

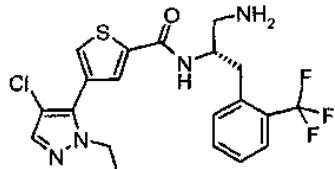
(b) 4-(4-Хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (0,3 г, 1,1 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/0,5 мл) добавляли KOH (0,2 г, 3,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч и затем концентрировали и разбавляли при помощи H₂O (2 мл). pH доводили до 3 с использованием водного раствора HCl. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (3 × 5 мл) и собранные органические фракции концентрировали в вакууме с получением неочищенной 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (260 мг), которую использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES) m/z = 256 ($M+H$)⁺.

К раствору 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (0,26 г, 1,0 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (0,35 г, 1,1 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (0,6 г, 1,2 ммоль) одной порцией. Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,54 г, 91%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 588 ($M+H$)⁺.

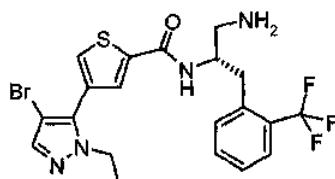
c) N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



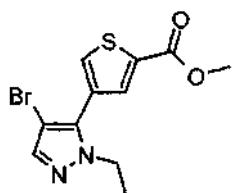
4-(4-Хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (350 мг, 0,60 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 2-5% MeOH в CHCl₃, 0,5% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания, которое обрабатывали при помощи HCl (водн.) в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (0,16 г, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 457 ($M+H$)⁺.

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,97-7,94 (м, 2H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 7,43 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,22 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,12 (м, 4H) и 1,38 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 93. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

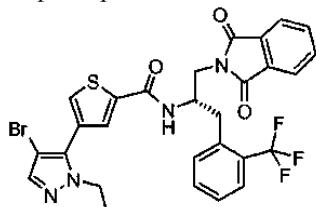


a) Метил 4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (0,45 г, 1,9 ммоль) [см. пример 92(a)] в ТГФ (5 мл) добавляли NBS (0,33 г, 2,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в атмосфере азота. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (0,47 г, 78%). ЖХ-МС (ES) m/z = 316 (M+H)⁺.

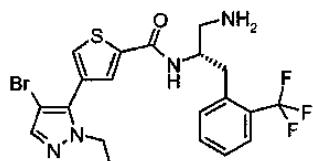
b) 4-(4-Бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (0,2 г, 0,63 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/1 мл) добавляли KOH (0,15 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 10 ч и затем концентрировали и разбавляли при помощи H₂O (2 мл). pH доводили до 6 с использованием водного раствора HCl. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (3 × 5 мл) и собранные органические фракции концентрировали в вакууме с получением неочищенной 4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

К раствору 4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты 156 мг, 0,52 ммоль, 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (0,18 г, 0,52 ммоль) и DIPEA (0,5 мл, 2,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (0,29 г, 0,62 ммоль) одной порцией. Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,281 г, 86%). ЖХ-МС (ES) m/z = 632 (M+H)⁺.

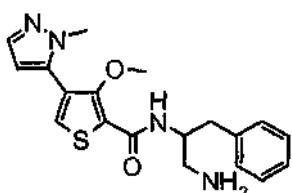
c) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



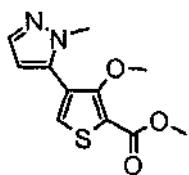
4-(4-Бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (250 мг, 0,39 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией [диоксид кремния, 2-10% MeOH в CHCl₃ (0,5% NH₄OH)] с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания, которое обрабатывали при помощи HCl (водн.) в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 51%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 502 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,93-7,87 (м, 2H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,43 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,25 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,37-3,11 (м, 4H) и 1,37 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 94. Получение N-[2-амино-1-(фенилметил)этил]-3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

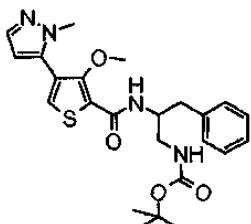


а) Метил 3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Метил 4-бром-3-(метилокси)-2-тиофенкарбоксилат (250 мг, 0,10 ммоль) [полученный в соответствии с Corral, C; El-Ashmawy, M.B.; Lissavetzky, J.; Basilio, A.; Giraldez, A.; Eur. J. Med. Chem. Ther. 22; 1987; 251-254.], 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (250 мг, 1,20 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (58 мг, 49,8 мкмоль) и K₂CO₃ (550 мг, 3,98 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (1 мл) объединяли в герметично закрытой пробирке. По прошествии 12 ч при 80°C реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 0,5% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 86%) в виде коричневого остатка: ЖХМС (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

b) 1,1-Диметилэтил [2-({[3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



i) Раствор метил 3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (215 мг, 0,853 ммоль) в 6н. NaOH (4 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 2 ч раствор подкисляли до pH 3 с использованием 1н. раствора HCl, затем экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 239 (M+H)⁺.

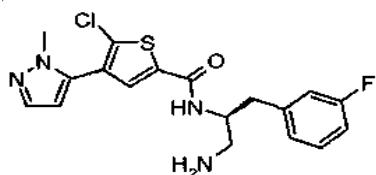
ii) К раствору неочищенной кислоты, 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (210 мг, 0,844 ммоль) [из получения 2] и дизопропилэтамин (735 мкл, 4,22 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли PyBrop (472 мг, 1,01 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно сразу: ЖХМС (ES) m/z = 471 (M+H)⁺.

c) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

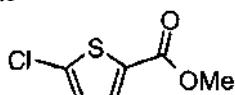
Раствор 1,1-диметилэтил [2-({[3-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (неочищенный продукт со стадии b) в ТФУ-ДХМ (3 мл, 1:2) перемешивали при 25°C. Через 30 мин раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с толуолом и остаток нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (3% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Свободное основание в виде раствора в MeOH затем обрабатывали избыточным количеством 4M HCl в диоксане с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 86% - 2 стадии) в виде соли HCl: ЖХМС (ES) m/z = 371 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,06 (ущир.с, 3H), 7,91 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,52 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,25-7,31 (м, 4H), 7,18-7,23 (м, 1H), 6,39 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,52 (ущир.с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,41 (с, 3H), 2,97-3,05 (м, 4H).

Пример 95. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



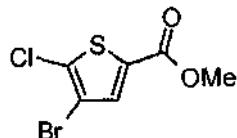
a) Метил 5-хлор-2-тиофенкарбоксилат



К раствору 5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (20 г, 123 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли концентрированную H₂SO₄ (5 мл). После нагревания до 55°C в течение 12 ч реакционный раствор концентрировали и разбавляли при помощи ДХМ (250 мл). ДХМ раствор промывали водой раствором NaHCO₃,

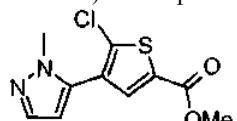
затем H_2O и сушили над Na_2SO_4 . Концентрирование в вакууме давало указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (21,5 г, 99%): ЖХМС (ES) $m/z = 178 (\text{M}+\text{H})^+$.

b) Метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилат



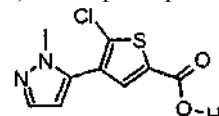
В 1-л круглодонную колбу добавляли хлорид алюминия (11,32 г, 85 ммоль) и метил 5-хлор-2-тиофенкарбоксилат (10 г, 56,6 ммоль), растворенный в CHCl_3 (250 мл). Добавляли по каплям Br_2 (4,08 мл, 79 ммоль) в течение 10 мин. После перемешивания в течение 6 ч при 25°C светло-оранжевый реакционный раствор промывали насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле [гексан/ EtOAc , 9:1] с получением продукта [12 г, 80%] в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ES) $m/z = 256 (\text{M}+\text{H})^+$.

c) Метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



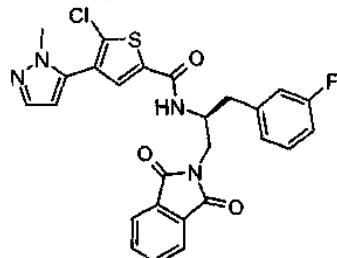
В 300-мл герметично закрытую колбу добавляли 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1Н-пиразол (8,14 г, 39,1 ммоль), карбонат калия (12,98 г, 94 ммоль), метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилат (8 г, 31,3 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,40 г, 0,78 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и H_2O (6 мл). После перемешивания в течение 90 мин при 75°C реакционный раствор разбавляли при помощи ДХМ (100 мл) и промывали при помощи H_2O . Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Реакционный остаток очищали на силикагеле [гексан/ EtOAc , 2:1] с получением продукта [5,7 г, 70%] в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 258 (\text{M}+\text{H})^+$.

d) 5-Хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 250-мл круглодонную колбу добавляли метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (4,4 г, 17,14 ммоль) и гидроксид натрия (28,6 мл, 171 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (50 мл) и MeOH (50 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем подкисляли ($\text{pH} \sim 2$) при помощи 2,5M HCl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением не совсем белого твердого вещества (4,2 г, 94%), которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) $m/z = 243 (\text{M}+\text{H})^+$.

e) 5-Хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 500-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (4,2 г, 17,31 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (6,37 г, 19,04 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6], N,N-дизипропилэтиламин (4,53 мл, 26,0 ммоль) и Руброп (12,05 г, 26,0 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (150 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционный раствор промывали при помощи H_2O (2×100 мл) и органический слой сушили при помощи Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт загружали в колонку с силикагелем и элюировали [EtOAc /гексан, 1:1] с получением продукта [7,8 г, 86%] в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 524 (\text{M}+\text{H})^+$.

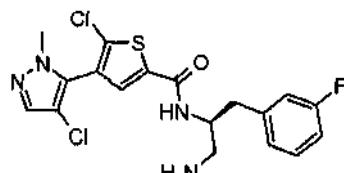
f) N-{(1S)-2-амино-1-[3-фторфенил]метил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 250-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-

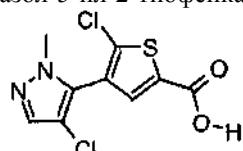
ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (7,8 г, 14,91 ммоль) и гидразин (14,50 мл, 298 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (75 мл) и метаноле (75 мл). По прошествии 24 ч при комнатной температуре осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем [CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:9:1] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. Продукт в форме свободного основания обрабатывали при помощи 4M HCl в диоксане (15 мл). Через 5 мин раствор концентрировали и сушили в вакууме с получением продукта (6,8 г, 95%) в виде HCl соли: ЖХМС (ES) m/z = 467 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,97 (с, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 3,04 (м, 2H).

Пример 96. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

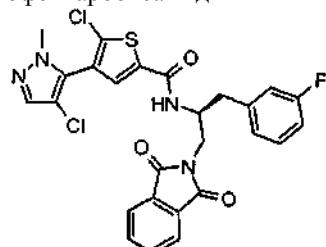


а) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 500-мл колбу добавляли метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (5 г, 19,48 ммоль) [из примера 95] и NCS (3,12 г, 23,37 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (100 мл) (50 мл). После перемешивания в течение 4 ч при 70°C желтый реакционный раствор обрабатывали при помощи 6M NaOH (32 мл, 195 ммоль) и перемешивали еще в течение 2 ч. Реакционный раствор разбавляли при помощи H₂O (50 мл) и ДХМ (200 мл). Органический слой отделяли и водный слой подкисляли бн. раствором HCl. Подкисленный водный раствор экстрагировали при помощи ДХМ (3 × 200 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта [2,6 г, 48%] в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

б) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 500-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (6 г, 21,65 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (7,25 г, 21,65 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6], N,N-дизопропилэтамин (5,67 мл, 32,5 ммоль) и Рубгор (15,08 г, 32,5 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (150 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционный раствор промывали при помощи H₂O (2 × 100 мл) и органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт загружали в колонку с силикагелем и элюировали [EtOAc/гексан, 1:1] с получением продукта [9,0 г, 74%] в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 558 (M+H)⁺.

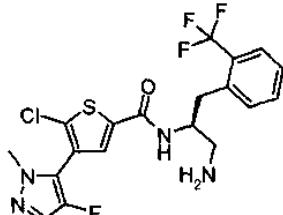
с) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 250-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (9 г, 16,15 ммоль) и гидразин (15,69 мл, 323 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (75 мл) и метаноле (75 мл). По прошествии 24 ч при комнатной температуре осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем [CHCl₃/MeOH/NH₄OH 90:9:1] с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

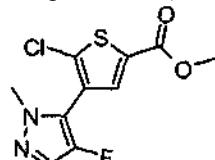
Продукт в форме свободного основания обрабатывали при помощи 4M HCl в диоксане (15 мл). Через 5 мин раствор продукта концентрировали и сушили в вакууме с получением продукта (6,5 г, 91%) в виде HCl соли: ЖХМС (ES) m/z = 428 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ м.д. 7,75 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,24 (м, 2H), 3,02 (м, 2H).

Пример 97. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

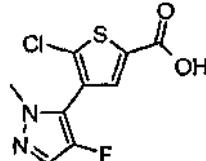


а) Метил 5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



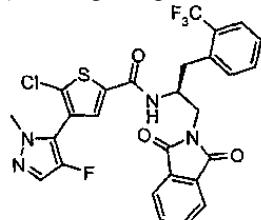
К раствору метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (250 мг, 0,974 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 95] в ацетонитриле (4,864 мл) и H₂O (486 мкл) добавляли selectfluor (449 мг, 1,27 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч, после чего добавляли дополнительное количество selectfluor (449 мг, 1,266 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение 12 ч раствор распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ-ТГФ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc в гексане) с получением метил 5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (65 мг, 0,237 ммоль, выход 24,30%) в виде желтого твердого вещества; ЖХМС (ES) m/z = 274, 276 (M, M+H⁺).

б) 5-Хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



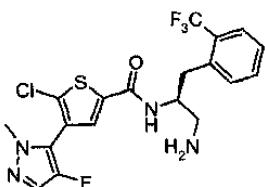
Раствор метил 5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (65 мг, 0,237 ммоль) в бн. гидроксиде натрия (0,39 мл, 2,37 ммоль) и тетрагидрофуране (2 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (54 мг, 0,17 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла; ЖХМС (ES) m/e = 261, 263 (M, M+2)⁺.

с) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (53 мг, 0,203 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (78 мг, 0,203 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и длизопропилэтамина (0,18 мл, 1,02 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли бром-трис-пирролидино-фосфония гексафторфосфат (95 мг, 0,203 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40% EtOAc в гексане) с получением 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (106 мг, 0,129 ммоль, выход 63,5%) в виде прозрачного масла; ЖХМС (ES) m/e = 591, 593 (M, M+H⁺).

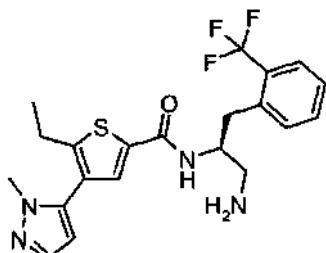
d) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



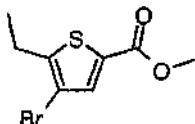
К раствору 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (106 мг, 0,179 ммоль) в тетрагидрофуране (1,095 мл) и метаноле (1,095 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,056 мл, 1,79 ммоль) по каплям. Через 48 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) и очищали сначала колоночной хроматографией. Остаток затем подвергали дополнительной очистке методом Gilson обращенно-фазовой хроматографии с использованием 2-95% подвижной фазы с получением ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Это соединение нейтрализовали через пробку из диоксида кремния (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)), концентрировали и преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (500 мкл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-фтор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (17 мг, 0,029 ммоль, выход 16,16%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9,11 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,71 (широкий, 3H), 7,66-7,70 (м, 2H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,41-7,44 (м, 1H), 4,47 (широкий, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,07-3,16 (м, 4H).

Пример 98. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

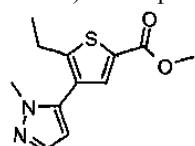


a) Метил 4-бром-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



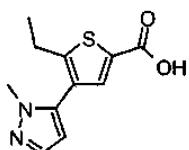
К раствору 4-бром-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (1 г, 4,25 ммоль) в метаноле (21,27 мл) добавляли серную кислоту (0,23 мл, 4,25 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 48 ч. Добавляли H₂O (50 мл) и реакционную смесь охлаждали до 0°C на ледяной бане. pH доводили до ~12 и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением метил 4-бром-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (1,060 г, 4,25 ммоль, выход 100%): ЖХМС (ES) m/e = 248, 250 (M, M+2)⁺.

b) Метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



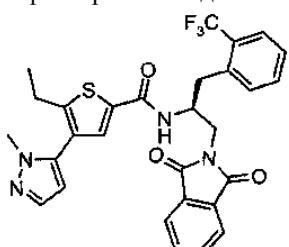
Раствор метил 4-бром-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,204 ммоль), карбоната калия (832 мг, 6,02 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (326 мг, 1,565 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилfosфин)палладия(0) (30,8 мг, 0,060 ммоль) объединяли в герметично закрытой пробирке и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (301 мг, 1,204 ммоль, выход 100%) в виде коричневого масла: ЖХМС (ES) m/e = 251 (M+H)⁺.

c) 5-Этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



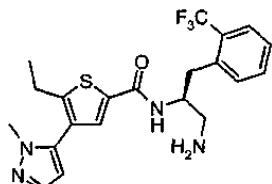
Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,198 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (2,397 мл, 1,198 ммоль) и тетрагидрофуране (5,992 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (283 мг, 1,2 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла; ЖХМС (ES) m/z = 236 (M+H)⁺.

d) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (283 мг, 1,2 ммоль), 2-((2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил)-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (461 мг, 1,2 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и дизопропилэтамина (1,043 мл, 5,99 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (615 мг, 1,317 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (486 мг, 0,86 ммоль, выход 71,6%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 567 (M+H)⁺.

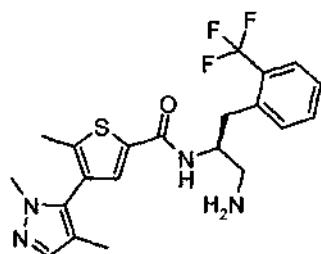
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



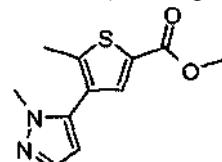
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (486 мг, 0,86 ммоль) в тетрагидрофуране (2,144 мл) и метаноле (2,14 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,269 мл, 8,58 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали для очистки при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (500 мкл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (250 мг, 0,491 ммоль, выход 57,2%)-2 HCl в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 437 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,84 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,08 (ущир.с, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,51-7,61 (м, 3H), 7,39-7,46 (м, 1H), 6,34 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,48 (ущир.с, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,99-3,11 (м, 4H), 2,74 (кв., J=7,49 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,45 Гц, 3H).

Пример 99. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

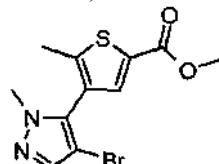


a) Метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



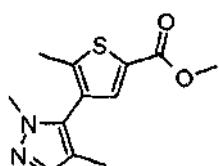
Раствор метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (2 г, 8,51 ммоль) [полученный в получении 10], карбоната калия (5,88 г, 42,5 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,124 г, 10,21 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,217 г, 0,425 ммоль) в 1,4-диоксане (35,4 мл) и H₂O (7,09 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 25% EtOAc в гексане) с получением метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата. Этую реакцию осуществляли несколькими партиями (1 г, 3 × 2 г), которые объединяли для обработки и очистки с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, объединенный выход 78%) в виде вязкого желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 236 (M+H)⁺.

b) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



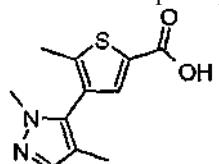
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (580 мг, 2,45 ммоль) и N-бромусукцинида (437 мг, 2,45 ммоль) в тетрагидрофуране (12,300 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Раствор затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали, затем очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (600 мг, 1,90 ммоль, выход 78%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 314, 316 (M, M+H)⁺.

c) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



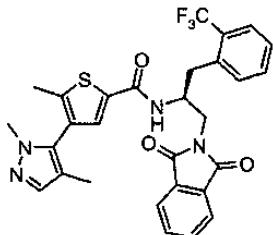
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (420 мг, 1,33 ммоль), карбоната калия (921 мг, 6,66 ммоль), PdCl₂(dpff) (98 мг, 0,13 ммоль) и trimethylboroxина (0,371 мл, 2,67 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6,663 мл) перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Этую реакцию осуществляли двумя партиями (100 мг и 420 мг), которые объединяли и распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (240 мг, 58%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 251 (M+H)⁺.

d) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



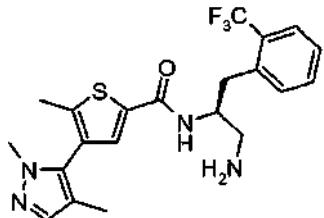
Раствор метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (240 мг, 0,96 ммоль) в бн. гидроксиде натрия (3,20 мл, 19,18 ммоль) и тетрагидрофуране (4,79 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (217 мг, 0,92 ммоль, выход 96%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 236 (M+H)⁺.

е) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (217 мг, 0,918 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (353 мг, 0,92 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и дизопропилэтамина (0,800 мл, 4,59 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (472 мг, 1,01 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (373 мг, 0,66 ммоль, выход 71,7%) в виде желтого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 567 (M+H)⁺.

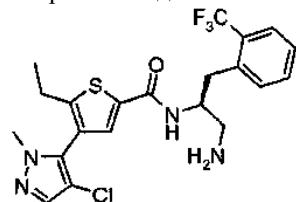
ф) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



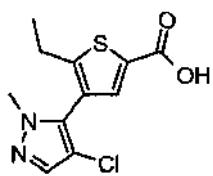
К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (373 мг, 0,66 ммоль) в тетрагидрофуране (1,65 мл) и метаноле (1,65 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,21 мл, 6,58 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в гексане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (253 мг, 0,497 ммоль, выход 75%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 437 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,80 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,09 (ущир.с, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,58 (т, J=8,08 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,33 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,47 (ущир.с, 1H), 3,64 (с, 3H), 2,99-3,07 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Пример 100. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид

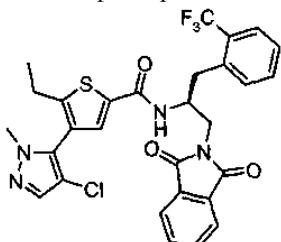


а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновая кислота



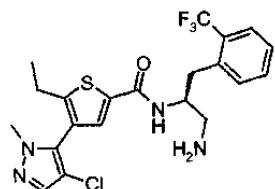
Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,2 ммоль) [полученный в примере 98] и N-хлорсукцинимид (160 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли бн. раствор гидроксида натрия (1 мл, 5,99 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали затем очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (325 мг, 1,20 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 271, 273 (M, M+2)⁺.

б) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (200 мг, 0,74 ммоль), N,N-дизопропилэтиламина (0,64 мл, 3,69 ммоль) и 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (284 мг, 0,74 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (414 мг, 0,886 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (316 мг, 0,526 ммоль, выход 71%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 601, 603 (M, M+2)⁺.

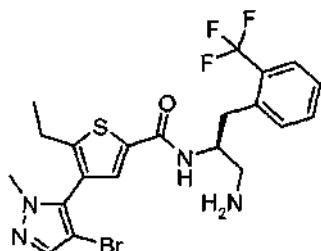
с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



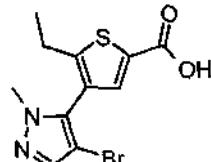
К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (316 мг, 0,53 ммоль) в тетрагидрофуране (1,314 мл) и метаноле (1,3 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,16 мл, 5,26 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) и преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 2M HCl в Et₂O (2 мл) к остатку в MeOH (5 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (163 мг, 0,30 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,82 (ущир.с, 1H), 8,04 (ущир.с, 3H), 7,85 (с, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,52-7,59 (м, 2H), 7,39-7,46 (м, 1H), 4,41-4,47 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,98-3,07 (м, 4H), 2,67 (кв., J=7,58 Гц, 2H), 1,16 (т, J=7,58 Гц, 3H).

Пример 101. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида

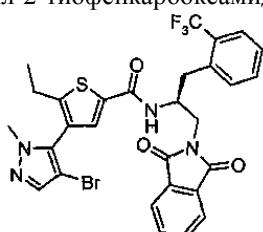


a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновая кислота



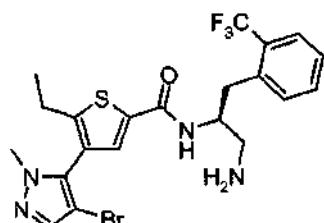
Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,2 ммоль) [полученный в примере 98] и N-бромусукцинида (213 мг, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5,99 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли водный раствор гидроксида натрия (4,0 мл, 23,97 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали, затем очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (378 мг, 1,2 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 314, 316 (M, M+2)⁺.

b) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (200 мг, 0,57 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (181 мг, 0,57 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-дизопропилэтиламина (0,50 мл, 2,87 ммоль) в дихлорметане (4,23 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (295 мг, 0,632 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (240 мг, 0,37 ммоль, выход 64,8%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 645, 647 (M, M+2)⁺.

c) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид

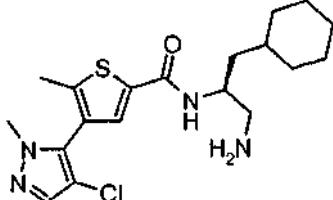


К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (240 мг, 0,37 ммоль) в тетрагидрофурane (1,31 мл) и метаноле (1,31 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,12 мл, 3,72 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)) и преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (2 мл) к остатку в MeOH (5 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбокс-

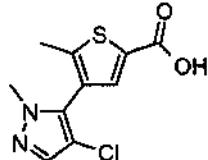
амида (167 мг, 0,28 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 515, 517 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,77 (дд, $J=15,66, 9,09$ Гц, 1Н), 8,02 (широкий сингулар, 3Н), 7,80 (сигнал, 1Н), 7,66-7,72 (многозначный, 2Н), 7,54-7,61 (многозначный, 2Н), 7,41-7,48 (многозначный, 1Н), 4,42-4,47 (многозначный, 1Н), 3,71 (сигнал, 3Н), 2,98-3,06 (многозначный, 4Н), 2,66 (дл, $J=7,45$, 3,16 Гц, 2Н), 1,15 (тетрагональный, $J=7,45$ Гц, 3Н).

Пример 102. Получение N-[$(1S)$ -2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид

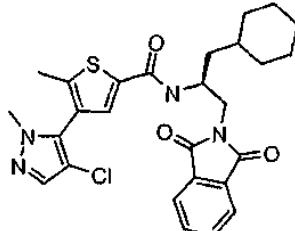


а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



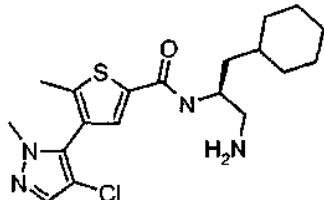
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (2,75 г, 11,64 ммоль) [полученный в примере 99] и N-хлорсукцинимида (1,55 г, 11,64 ммоль) в тетрагидрофуране (58 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли одной порцией гидроксид натрия (9,70 мл, 58 ммоль) и раствор перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали, затем очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (2,3 г, 8,96 ммоль, выход 77%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) $m/e = 257, 259 (M, M+2)^+$.

б) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N- $\{(1S)$ -2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (159 мг, 0,62 ммоль), N,N-диизопропилэтамина (0,54 мл, 3,10 ммоль) и 2-[$(2S)$ -2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (200 мг, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N- $\{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил\}$ -L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N- $\{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил\}$ -2-(трифторметил)-L-фенилаланина] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (347 мг, 0,74 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 45% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N- $\{(1S)$ -2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (231 мг, 0,44 ммоль, выход 71%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) $m/e = 525, 527 (M, M+2)^+$.

с) N- $\{(1S)$ -2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид

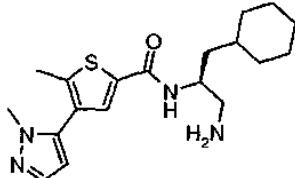


К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N- $\{(1S)$ -2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-

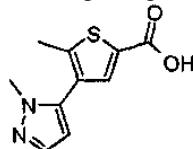
2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (231 мг, 0,44 ммоль) в тетрагидрофуране (2,20 мл) и метаноле (2,20 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,14 мл, 4,40 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (124 мг, 0,27 ммоль, выход 60%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 394, 396 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,51 (ущир.с, 1H), 7,97 (ущир.с, 3H), 7,86 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,24-4,26 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,90-2,99 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,75-1,79 (м, 1H), 1,61-1,64 (м, 4H), 1,48-1,51 (м, 1H), 1,31-1,36 (м, 2H), 1,10-1,14 (м, 2H), 0,91-0,94 (м, 2H).

Пример 103. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



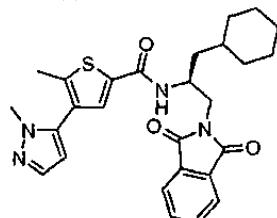
а) 5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (250 мг, 1,06 ммоль) [полученный в примере 99] в бн. гидроксиде натрия (1,76 мл, 10,6 ммоль) и тетрагидрофуране (5,290 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ.

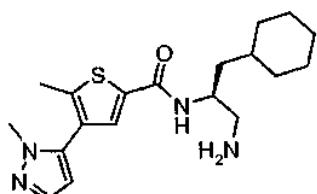
Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (151 мг, 0,68 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

б) N-{(1S)-2-Циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (138 мг, 0,62 ммоль), N,N-дизопропилэтамина (0,541 мл, 3,10 ммоль) и 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (200 мг, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (347 мг, 0,74 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (285 мг, 0,581 ммоль, выход 94%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 491, 493 (M, M+2)⁺.

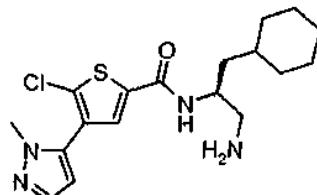
с) N-[(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



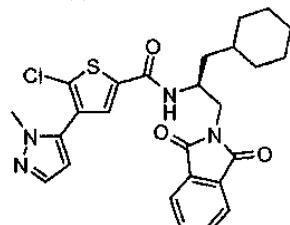
К раствору N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (285 мг, 0,581 ммоль) в тетрагидрофуране (2,905 мл) и метаноле (2,91 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,18 мл, 5,81 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-{(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (173 мг, 0,40 ммоль, выход 69%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 360 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,55 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,01 (ушир.с, 3) 7,94 (с, 1H), 7,52 (д, J=2,02 Гц, 1H), 6,35 (д, J=1,77 Гц, 1H), 4,24-4,27 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,91-2,94 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,72-1,77 (м, 1H), 1,60-1,64 (м, 4H), 1,49-1,52 (м, 1H), 1,21-1,29 (м, 2H), 1,15-1,25 (м, 2H), 0,89-0,94 (м, 2H).

Пример 104. Получение N-{(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

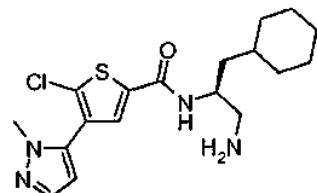


a) 5-Хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (150 мг, 0,62 ммоль) [полученной в примере 95], N,N-дизопропилэтамина (0,54 мл, 3,10 ммоль) и 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (200 мг, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (347 мг, 0,74 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 45% EtOAc в гексане) с получением 5-хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (168 мг, 0,33 ммоль, выход 53%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 511, 513 (M, M+2)⁺.

b) N-{(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

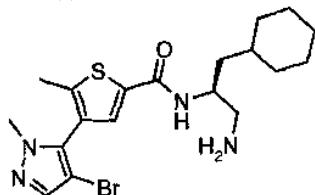


К раствору 5-хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (168 мг, 0,33 ммоль) в тетрагидрофуране (1,644 мл) и метаноле (1,644 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,10 мл, 3,29 ммоль) по каплям. Через 12

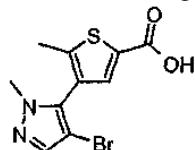
ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (79 мг, 0,17 ммоль, выход 53%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 380, 382 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,82 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,99 (ушир.с, 3H), 7,55 (д, J=1,77 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,22-4,28 (м, 1H), 3,81 (с, 3H), 2,90-2,95 (м, 2H), 1,74-1,78 (м, 1H), 1,62-1,65 (м, 4H), 1,48-1,51 (м, 1H), 1,37-1,39 (м, 2H), 1,09-1,13 (м, 2H), 0,92-0,96 (м, 2H).

Пример 105. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид

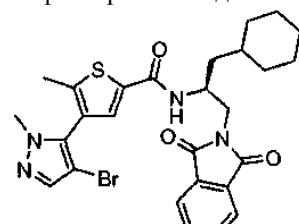


а) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



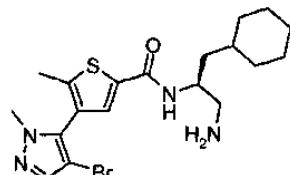
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (250 мг, 1,058 ммоль) [полученный в примере 99] и N-бромсукцинимида (188 мг, 1,06 ммоль) в тетрагидрофуране (5,29 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли гидроксид натрия (3,53 мл, 21,16 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (289 мг, 0,96 ммоль, выход 91%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 301, 303 (M, M+2)⁺.

б) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-[(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил]-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (187 мг, 0,62 ммоль), N,N-диизопропилэтамина (0,54 мл, 3,10 ммоль) и 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (200 мг, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил-L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (347 мг, 0,74 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-[(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил]-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (226 мг, 0,40 ммоль, выход 64%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 569, 571 (M, M+2)⁺.

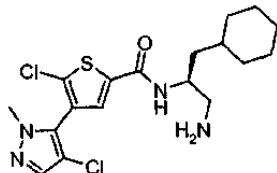
с) N-[(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



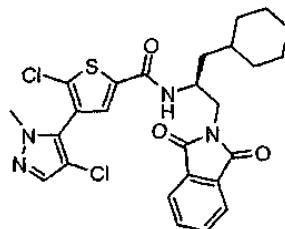
К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (226 мг, 0,40 ммоль) в тетрагидрофуране (1,98 мл) и метаноле (1,98 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,13 мл, 3,97 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией. Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (153 мг, 0,30 ммоль, выход 75%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 439, 441 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,51 (шир.с, 1Н), 7,96 (шир.с, 3Н), 7,83 (шир.с, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 4,21-4,25 (м, 1Н), 3,94 (с, 3Н), 2,89-2,92 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 1,76-1,79 (м, 1Н), 1,60-1,64 (м, 4Н), 1,48-1,54 (м, 1Н), 1,26-1,32 (м, 2Н), 1,09-1,16 (м, 2Н), 0,92-0,95 (м, 1Н), 0,82-0,86 (м, 1Н).

Пример 106. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

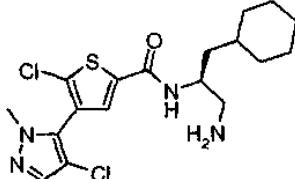


a) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (216 мг, 0,78 ммоль) [полученной в соответствии с примером 96], N,N-дизопропилэтамина (0,68 мл, 3,90 ммоль) и 2-[*(2S*)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (252 мг, 0,78 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N-{{[1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N-{{[1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-тристирролидино-фосфония (401 мг, 0,86 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40% EtOAc в гексане) с получением 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида (303 мг, 0,55 ммоль, выход 71%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) $m/e = 545, 547 (M, M+2)^+$.

b) N-[(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

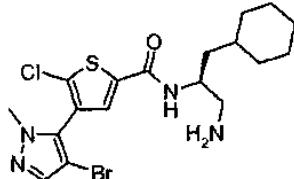


К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида (303 мг, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (2,78 мл) и метаноле (2,78 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,17 мл, 5,55 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (190 мг, 0,389 ммоль, выход 70,0%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 415, 417 (M, M+2)^+$,

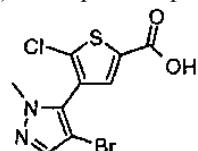
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,84 (шир.с, 1Н), 8,06 (с, 4Н), 7,74 (с, 1Н), 4,25 (дд, J=8,84, 4,29 Гц, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 2,87-2,93 (м, 2Н), 1,71-1,79 (м, 1Н), 1,64 (д, J=9,85 Гц, 3Н), 1,54 (шир.с, 1Н), 1,48

(ушир.с, 1Н), 1,37 (дд, J=13,26, 4,93 Гц, 1Н), 1,14 (ушир.с, 1Н), 1,17 (д, J=7,33 Гц, 2Н), 0,93 (д, J=10,86 Гц, 1Н), 0,82-0,89 (м, 1Н).

Пример 107. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида

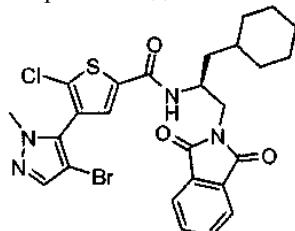


a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновая кислота



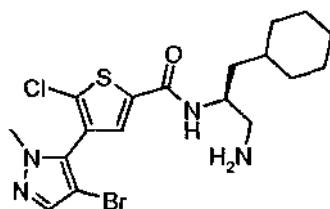
Раствор 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (50 мг, 0,21 ммоль) [полученной в примере 95] и NBS (36,7 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (2,06 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (82 мг, 0,16 ммоль, выход 79%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 257, 259 (M, M+2)⁺.

b) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (81 мг, 0,252 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,22 мл, 1,26 ммоль) и 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (81 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (141 мг, 0,302 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида (47 мг, 0,080 ммоль, выход 31,6%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 589, 591 (M, M+2)⁺.

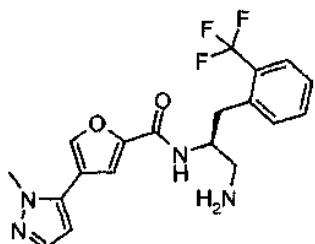
c) N-[(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид



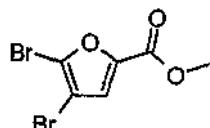
К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида (48 мг, 0,08 ммоль) в тетрагидрофуране (0,41 мл) и метаноле (0,41 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,03 мл, 0,81 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание затем преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида (11 мг, 0,02 ммоль, выход 24%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 459, 461 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,73 (ушир.с., 1H), 7,96 (ушир.с., 4H), 7,74 (с, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 2,92-2,99 (м, 2H), 1,73-1,79 (м, 1H), 1,62-1,67 (м, 4H), 1,49-1,51 (м, 1H), 1,25 (ушир.с., 2H), 1,06-1,13 (м, 2H), 0,95 (д, J=6,82 Гц, 1H), 0,82-0,89 (м, 1H).

Пример 108. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

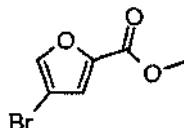


а) Метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилат



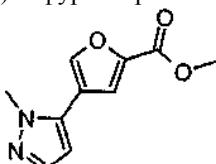
К раствору 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты (5,7 г, 21,1 ммоль) в метаноле (106 мл) добавляли серную кислоту (11,3 мл, 211 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 4 дней. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилата (5,5 г, 19,4 ммоль, выход 92%): ЖХМС (ES) m/e = 283 (M+H)⁺.

б) Метил 4-бром-2-фуранкарбоксилат



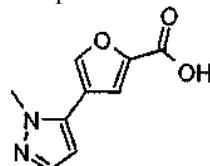
К раствору метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилата (1 г, 3,52 ммоль) в тетрагидрофуране (14,1 мл) при -40°C добавляли изопропилмагнийхлорид (1,85 мл, 3,70 ммоль). Через 2 ч добавляли H₂O (3,52 мл) и раствор нагревали до 25°C. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (3% EtOAc в гексане) с получением метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (470 мг, 2,04 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 204, 206 (M, M+2)⁺.

с) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



Раствор метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (470 мг, 2,29 ммоль), карбоната калия (1,58 г, 11,46 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (525 мг, 2,52 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилfosфин)палладия(0) (58,6 мг, 0,115 ммоль) в 1,4-диоксане (9,5 мл) и воде (1,9 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (124 мг, 0,60 ммоль, выход 26%) в виде белого порошка: ЖХМС (ES) m/e = 206 (M+H)⁺.

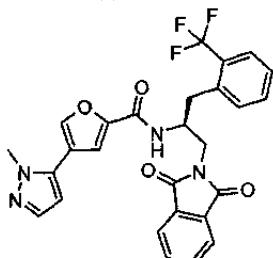
д) 4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (124 мг, 0,60 ммоль) в 6н. гидро-

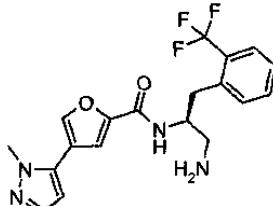
ксиде натрия (2,0 мл, 12,0 ммоль) и тетрагидрофуране (3,0 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (54 мг, 0,28 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 192 (M+H)⁺.

е) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (54 мг, 0,28 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (108 мг, 0,28 ммоль) [полученный в получении 6] и N,N-диизопропилэтиламина (0,24 мл, 1,40 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторfosfat бром-трис-пирролидино-фосфония (158 мг, 0,34 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (100 мг, 0,14 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 523 (M+H)⁺.

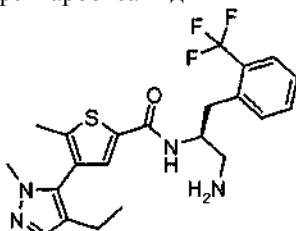
ф) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



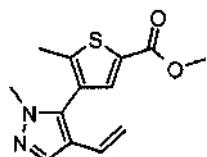
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (100 мг, 0,19 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,06 мл, 1,91 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (56 мг, 0,12 ммоль, выход 62%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 393 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,70 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,07 (ушир.с, 3H), 7,69 (д, J=8,08 Гц, 1H), 7,56 (д, J=8,08 Гц, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,45 (д, J=1,77 Гц, 2H), 6,51 (д, J=1,77 Гц, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,02-3,16 (м, 4H).

Пример 109. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид

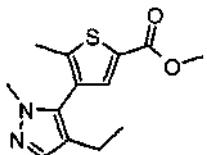


а) Метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



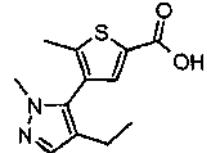
Раствор метил 4-(4-бромо-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (200 мг, 0,64 ммоль) [полученный в примере 99], карбоната калия (438 мг, 3,17 ммоль), бис(три-третибутилфосфин)палладия(0) (324 мг, 0,64 ммоль) и комплекса 2,4,6-тривинилциклобороксан-пиридина (77 мг, 0,32 ммоль) в 1,4-диоксане (5,3 мл) и H₂O (1 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (135 мг, 0,515 ммоль, выход 81%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 250 (M+H)⁺.

b) Метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



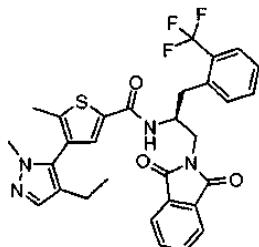
К раствору метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (135 мг, 0,52 ммоль) в метаноле (2,6 мл) добавляли Pd-C (21,9 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N₂, фильтровали через целин и концентрировали с получением метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (145 мг, 0,51 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/e = 265 (M+H)⁺.

c) 4-(4-Этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (145 мг, 0,55 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (1,8 мл, 10,97 ммоль) и тетрагидрофуране (4,8 мл) перемешивали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (137 мг, 0,55 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 250 (M+H)⁺.

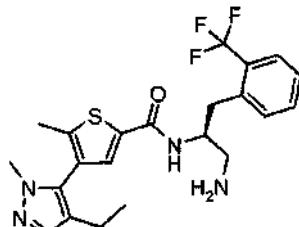
d) N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновой кислоты (137 мг, 0,55 ммоль), 2-((2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил)-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (211 мг, 0,55 ммоль) [полученный в получении 6] и длизопропилэтиламина (0,48 мл, 2,74 ммоль) в дихлорметане (5,47 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (281 мг, 0,60 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 40-70% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (262 мг, 0,45 ммоль, выход 82%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 581 (M+H)⁺.

e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-

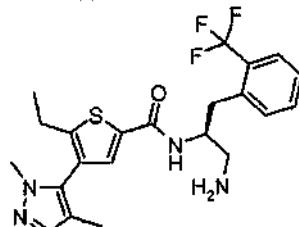
метил-2-тиофенкарбоксамид



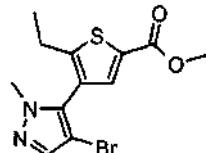
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изотиазол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (262 мг, 0,45 ммоль) в тетрагидрофуране (2,256 мл) и метаноле (2,256 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,14 мл, 4,51 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида (170 мг, 0,32 ммоль, выход 72%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 451 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,72 (шир.c, 1H), 8,05 (шир.c, 2H), 7,76 (c, 1H), 7,69 (d, J=7,83 Гц, 1H), 7,49-7,52 (м, 2H), 7,40-7,45 (м, 2H), 4,42-4,47 (м, 1H), 3,61 (шир.c, 3H), 3,01-3,07 (м, 4H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,26 (c, 3H), 1,02-1,09 (м, 3H).

Пример 110. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида

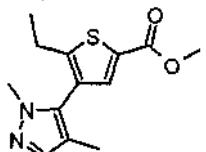


a) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



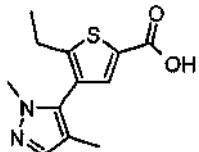
Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (980 мг, 3,92 ммоль) [полученный в примере 98] и N-бромусукцинида (697 мг, 3,92 ммоль) в тетрагидрофуране (19,6 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали, затем очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-40% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (1,1 г, 3,34 ммоль, выход 85%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 329, 331 (M, M+2)⁺.

b) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



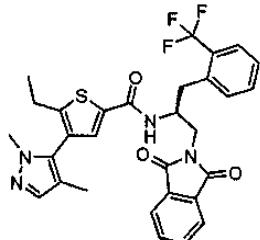
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 0,911 ммоль), карбоната калия (630 мг, 4,56 ммоль), PdCl₂(dppf) (66,7 мг, 0,091 ммоль) и trimetilborokсина (0,25 мл, 1,82 ммоль) в N,N-диметилформамиде (9,1 мл) перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (143 мг, 0,51 ммоль, выход 56%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

c) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновая кислота



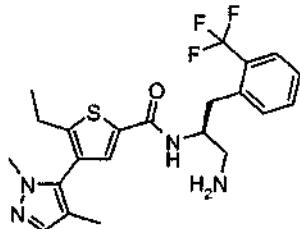
Раствор метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (143 мг, 0,54 ммоль) в бн. гидроксиде натрия (0,90 мл, 5,41 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (136 мг, 0,54 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 251 (M+H)⁺.

d) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (200 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и длизопропилэтиламина (0,45 мл, 2,60 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (267 мг, 0,57 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (278 мг, 0,43 ммоль, выход 82%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 581 (M+H)⁺.

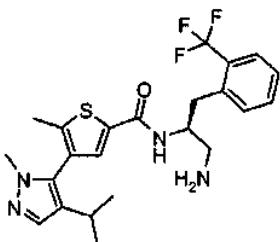
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



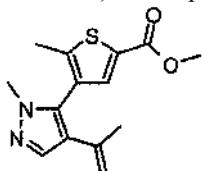
К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (278 мг, 0,48 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) и метаноле (2,4 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,15 мл, 4,79 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (3-15% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 2M HCl в Et₂O (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (196 мг, 0,36 ммоль, выход 76%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 451 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,86-8,93 (м, 1H), 8,15 (широк.с, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,55 (широк.с, 1H), 7,52 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,22-4,27 (м, 1H), 3,62 (с, 3H), 2,97-3,09 (м, 4H), 2,60 (кв., J=7,49 Гц, 2H), 1,88 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,58 Гц, 3H).

Пример 111. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамида

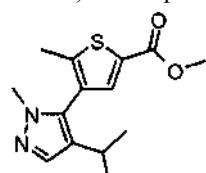


a) Метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтенил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилат



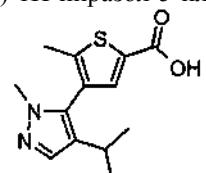
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 0,95 ммоль), карбоната калия (658 мг, 4,76 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (24,32 мг, 0,05 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-метилэтенил)-1,3,2-диоксаборолана (0,18 мл, 0,95 ммоль) в 1,4-диоксане (5,3 мл) и H_2O (1,0 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H_2O -ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи колончной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтенил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилата (171 мг, 0,58 ммоль, выход 61%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) $m/z = 276$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

b) Метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилат



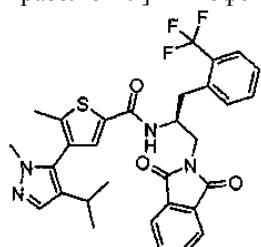
К раствору метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтенил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилата (171 мг, 0,62 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли Pd(OH_2 (34,8 мг, 0,25 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N_2 , фильтровали через целин и концентрировали с получением метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилата (173 мг, 0,62 ммоль, выход 100%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) $m/e = 279$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

c) 5-Метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоновая кислота



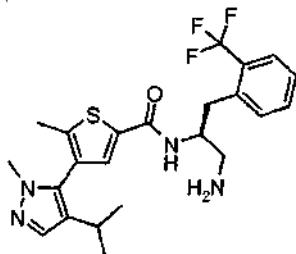
Раствор метил 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилата (173 мг, 0,62 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (1 мл, 6,21 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H_2O -ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоновой кислоты (148 мг, 0,49 ммоль, выход 79%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) $m/e = 265$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

d) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоновой кислоты (137 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (200 мг, 0,52 ммоль) [полученный в получении 6] и длизопропилэтамина (0,45 мл, 2,60 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (267 мг, 0,572 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамида (211 мг, 0,334 ммоль, выход 64,2%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 595 ($M+H^+$).

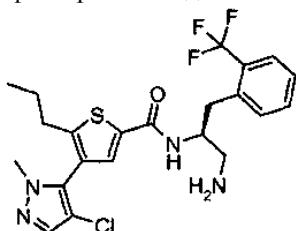
е) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид



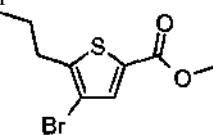
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамида (211 мг, 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) и метаноле (2,4 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,11 мл, 3,55 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-[1-метил-4-(1-метилэтил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамида (108 мг, 0,20 ммоль, выход 57%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 465 ($M+H^+$).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,71 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,07 (шири.с, 3H), 7,74 (с, 1H), 7,65-7,68 (м, 1H), 7,55-7,60 (м, 1H), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,39-7,46 (м, 2H), 4,47 (шири.с, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,99-3,05 (м, 4H), 2,49-2,52 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 1,07-1,14 (м, 6H).

Пример 112. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида

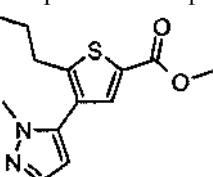


а) Метил 4-бром-5-пропил-2-тиофенкарбоксилат



К раствору 4-бром-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (5,0 г, 20,07 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли серную кислоту (5,35 мл, 100 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 36 ч. Добавляли H₂O (50 мл) и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции промывали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением метил 4-бром-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (5,1 г, 18,61 ммоль, выход 93%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 262, 264 ($M, M+2^+$).

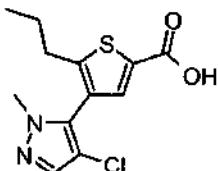
б) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилат



Раствор метил 4-бром-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (1,0 г, 3,80 ммоль), карбоната калия (2,63 г,

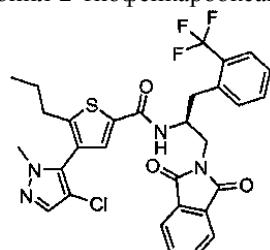
19,00 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,949 г, 4,56 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,097 г, 0,19 ммоль) объединяли в герметично закрытой пробирке и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали и очищали колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (1,07 г, 3,76 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 265 (M+H)⁺.

c) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновая кислота



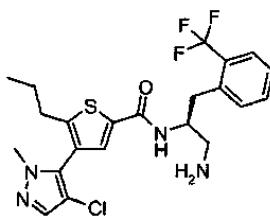
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (356 мг, 1,35 ммоль) и N-хлорсукцинида (180 мг, 1,35 ммоль) в тетрагидрофуране (6,7 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли бн. раствор гидроксида натрия (2,2 мл, 13,47 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 12 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (357 мг, 1,25 ммоль, выход 93%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 271, 273 (M, M+2)⁺.

d) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (148 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (200 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и длизопропилэтамина (0,45 мл, 2,60 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (267 мг, 0,57 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (245 мг, 0,39 ммоль, выход 75%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 615, 617 (M, M+2)⁺.

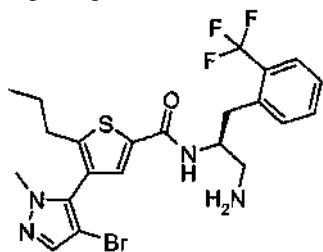
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамид



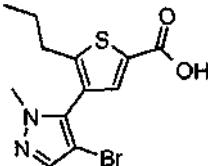
К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (245 мг, 0,40 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) и метаноле (2,4 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,12 мл, 3,98 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (178 мг, 0,32 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,96 (ушир.с, 1H), 8,13 (ушир.с, 3H), 7,93 (с, 1H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,62 (ушир.с, 1H), 7,55 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,45 Гц, 1H), 4,48 (ушир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,99-3,08 (м, 4H), 2,63 (т, J=7,20 Гц, 2H), 1,53-1,57 (м, 2H), 0,83 (т, J=7,33 Гц, 3H).

Пример 113. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида

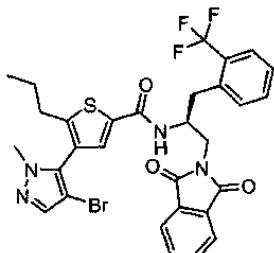


а) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновая кислота



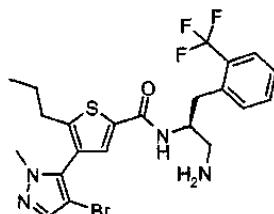
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (714 мг, 2,70 ммоль) [полученный в примере 112] и N-бромсукцинимида (481 мг, 2,70 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь разделяли и половину раствора обрабатывали бн. раствором гидроксида натрия (2,251 мл, 13,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. и распределяли между H₂O-ДХМ. pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (445 мг, 1,35 ммоль, выход 50%): ЖХМС (ES) m/e = 329, 331 (M, M+2)⁺.

б) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (171 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (200 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и длизопропилэтамина (0,45 мл, 2,60 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (267 мг, 0,57 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (251 мг, 0,37 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 659, 661 (M, M+2)⁺.

с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамид

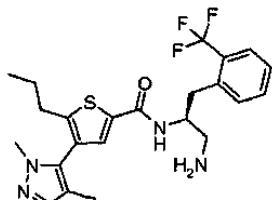


К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (251 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) и метаноле (2,4 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,12 мл, 3,81 ммоль) по

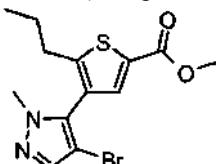
каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (178 мг, 0,30 ммоль, выход 78%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 529, 531 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,94 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,10 (ушир.с, 3H), 7,87 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,58 (дд, J=14,78, 7,71 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,45 Гц, 1H), 4,48 (ушир.с, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,99-3,08 (м, 4H), 2,58-2,66 (м, 2H), 1,53 (дд, J=13,89, 6,82, 6,57 Гц, 2H), 0,83 (дд, J=7,33, 2,02 Гц, 3H).

Пример 114. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида

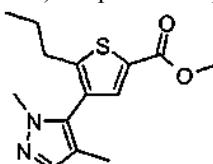


а) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилат



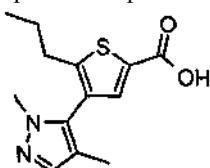
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (714 мг, 2,70 ммоль) и N-бромсукциниимида (481 мг, 2,70 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь разделяли и половину распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (464 мг, 1,35 ммоль, выход 50%) в виде оранжевого масла: ЖХМС (ES) m/e = 343, 345 (M, M+2)⁺.

б) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропилтиофен-2-карбоксилат



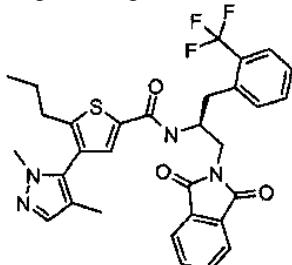
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (242 мг, 0,71 ммоль), PdCl₂(dpdpf) (52 мг, 0,07 ммоль), карбоната калия (487 мг, 3,53 ммоль) и trimetilboroksina (0,20 мл, 1,41 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (184 мг, 0,60 ммоль, выход 84%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 279 (M+H)⁺.

с) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропилтиофен-2-карбоновая кислота



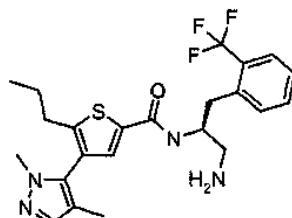
Раствор метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксилата (0,184 г, 0,66 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (2,2 мл, 13,22 ммоль) и тетрагидрофуране (6,6 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (180 мг, 0,66 ммоль, выход 100%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 265 (M+H)⁺.

d) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[2-(трифторметил)бензил]этил}-5-пропилтиофен-2-карбоксамид



К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоновой кислоты (180 мг, 0,68 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (262 мг, 0,68 ммоль) [полученный в получении 6] и дизопропилэтамина (0,59 мл, 3,40 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-fosfonия (350 мг, 0,75 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (243 мг, 0,41 ммоль, выход 60%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) $m/e = 595 (M+H)^+$.

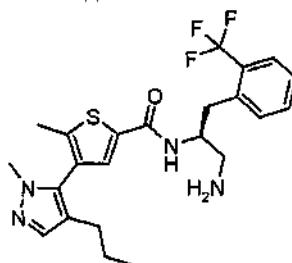
e) N-((1S)-2-Амино-1-[2-(трифторметил)бензил]этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропилтиофен-2-карбоксамид



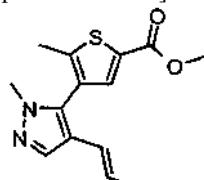
К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (243 мг, 0,41 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,13 мл, 4,09 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-пропил-2-тиофенкарбоксамида (172 мг, 0,30 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 465 (M+H)^+$.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,80 (шир.c, 1H), 8,08 (шир.c, 3H), 7,78 (c, 1H), 7,69 (d, $J=7,58$ Гц, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,43 (t, $J=7,71$ Гц, 1H), 7,37 (c, 1H), 4,49 (d, $J=10,36$ Гц, 1H), 3,61 (c, 3H), 2,99-3,06 (m, 4H), 2,54-2,59 (m, 2H), 1,87 (c, 3H), 1,48-1,55 (m, 2H), 0,81 (t, $J=7,33$ Гц, 3H).

Пример 115. Получение N-((1S)-2-амино-1-[2-(трифторметил)бензил]этил)-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксамида



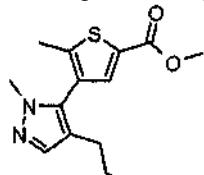
a) Метил 5-метил-4-{1-метил-4-[(1E)-проп-1-ен-1-ил]-1Н-пиразол-5-ил}тиофен-2-карбоксилат



Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (320 мг, 1,015 ммоль) [полученный в примере 99], карбоната калия (702 мг, 5,08 ммоль), бис(три-трет-

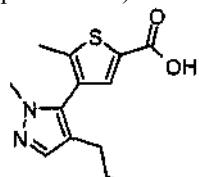
бутилфосфин)палладия(0) (25,9 мг, 0,05 ммоль) и (1Z)-1-пропен-1-илбороновой кислоты (87 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (5,3 мл) и воде (1,3 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 5-метил-4-{1-метил-4-[(1Z)-1-пропен-1-ил]-1H-пиразол-5-ил}-2-тиофенкарбоксилата (243 мг, 0,88 ммоль, выход 87%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

б) Метил 5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



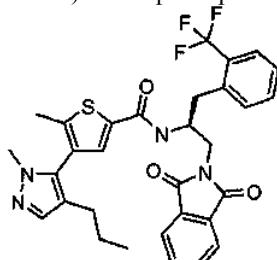
К раствору метил 5-метил-4-{1-метил-4-[(1Z)-1-пропен-1-ил]-1H-пиразол-5-ил}-2-тиофенкарбоксилата (243 мг, 0,88 ммоль) в метаноле (6,8 мл) добавляли Pd(OH)₂ (49 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N₂, фильтровали через целит и концентрировали с получением метил 5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (217 мг, 0,69 ммоль, выход 78%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/e = 279 (M+H)⁺.

с) 5-Метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



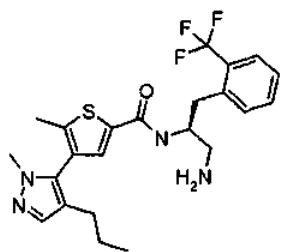
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (217 мг, 0,78 ммоль) в бн. гидроксиде натрия (2,60 мл, 15,59 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (242 мг, 0,78 ммоль, выход 100%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 265 (M+H)⁺.

д) N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (206 мг, 0,78 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-дионы (300 мг, 0,78 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и дизопропилэтиламина (0,68 мл, 3,90 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (400 мг, 0,86 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (283 мг, 0,46 ммоль, выход 60%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 595 (M+H)⁺.

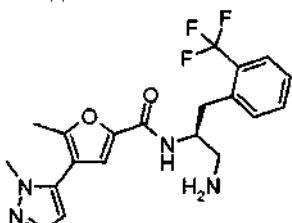
е) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



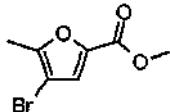
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамиды (283 мг, 0,48 ммоль) в тетрагидрофуране (2,4 мл) и метаноле (2,4 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,15 мл, 4,76 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}метил)-5-метил-4-(1-метил-4-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (186 мг, 0,35 ммоль, выход 73%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 465 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,81 (ущир.с, 1H), 8,13 (ущир.с, 3H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,59 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,42-7,51 (м, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 4,47 (ущир.с, 1H), 3,61 (д, J=2,78 Гц, 3H), 2,99-3,08 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,11-2,21 (м, 2H), 1,41-1,48 (м, 2H), 0,83 (ущир.с, 3H).

Пример 116. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}метил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

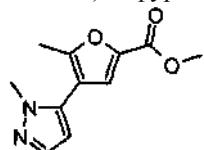


a) Метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат



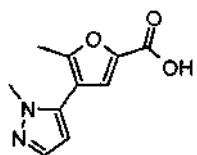
К раствору метил 5-метил-2-фуранкарбоксилата (1,5 г, 10,70 ммоль) и трихлорида алюминия (2,14 г, 16,06 ммоль) в хлороформе (21 мл) при 0°C добавляли бром (0,77 мл, 14,99 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 0°C и нагревали до комнатной температуры в течение 12 ч. Этую реакцию осуществляли партиями (1,5 и 1 г) и партии объединяли, переносили на лед и распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (0,5-10% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,1 г, 54%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ES) m/z = 219, 221 (M, M+2)⁺.

b) Метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



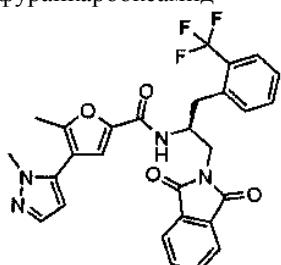
Раствор метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилата (2,1 г, 9,59 ммоль), карбоната калия (6,63 г, 47,9 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,19 г, 10,55 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,24 г, 0,48 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл) и воде (8 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Добавляли 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,19 г, 10,55 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин) палладий(0) (0,245 г, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч и распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-40% EtOAc в гексане) с получением метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (1,7 г, 7,72 ммоль, выход 81%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 221 (M+H)⁺.

c) 5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



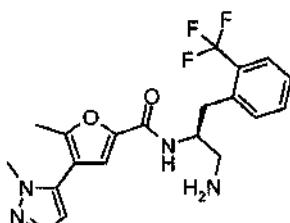
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (200 мг, 0,91 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (2,3 мл, 13,62 ммоль) и тетрагидрофуране (4,5 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (130 мг, 0,57 ммоль, выход 63%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 207 (M+H)⁺.

d) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



К раствору 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (130 мг, 0,63 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (243 мг, 0,63 ммоль) [полученный в получении 6] и дизопропилэтамина (0,55 мл, 3,15 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (324 мг, 0,69 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (190 мг, 0,23 ммоль, выход 37%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 537 (M+H)⁺.

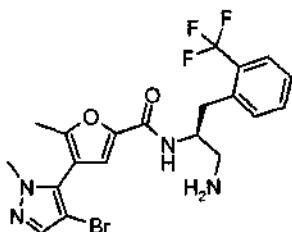
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



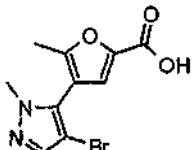
К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (190 мг, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) и метаноле (1,5 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,11 мл, 3,54 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (71 мг, 0,15 ммоль, выход 42%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,60 (д, J=9,60 Гц, 1H), 8,04 (шири.с, 3H), 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,53-7,59 (м, 2H), 7,49 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 6,33 (шири.с, 1H), 4,52 (шири.с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,98-3,09 (м, 4H), 2,38 (с, 3H).

Пример 117. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида

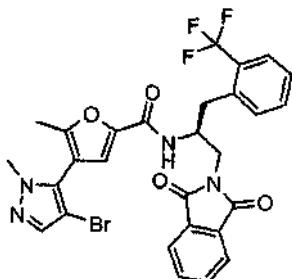


a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновая кислота



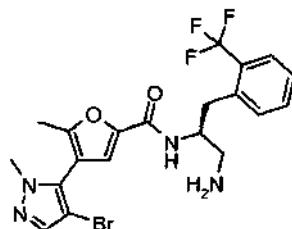
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (600 мг, 2,72 ммоль) [полученный в примере 116] и N-бромсукцинимида (485 мг, 2,72 ммоль) в тетрагидрофуране (13,6 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь разделяли и половину раствора обрабатывали бн. раствором гидроксида натрия (4,54 мл, 27,2 ммоль) при перемешивании при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 ч. Раствор распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (369 мг, 1,29 ммоль, выход 48%) в виде оранжевого масла: ЖХМС (ES) m/e = 285, 287 (M, M+2)⁺.

b) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}етил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (200 мг, 0,70 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (270 мг, 0,70 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и длизопропилэтиламина (0,61 мл, 3,51 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (361 мг, 0,77 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}етил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (232 мг, 0,32 ммоль, выход 46%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/e = 615, 617 (M+H)⁺.

c) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}етил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид

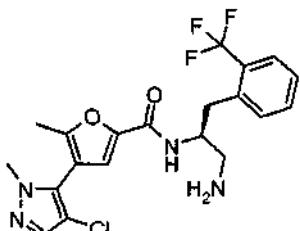


К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}етил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (232 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,12 мл, 3,77 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}етил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (106 мг, 0,19 ммоль, выход 50%) в виде желтого твердого

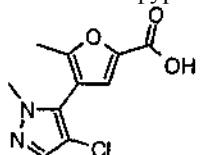
вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 485, 487 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,60 (д, $J=9$, 60 Гц, 1Н), 7,99 (ушир.с, 3Н), 7,68 (с, 2Н), 7,71 (д, $J=8,08$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J=7,33$ Гц, 1Н), 7,44-7,56 (м, 1Н), 7,25-7,33 (м, 1Н), 4,50-4,57 (м, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 2,99-3,07 (м, 4Н), 2,32 (с, 3Н).

Пример 118. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида

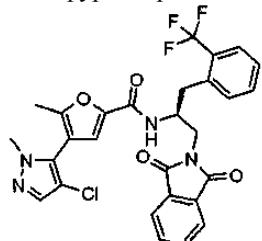


а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновая кислота



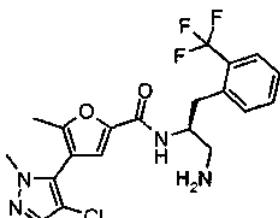
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (300 мг, 1,36 ммоль) и N-хлорсукциниимида (182 мг, 1,36 ммоль) в тетрагидрофуране (6,7 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли 6н. раствор гидроксида натрия (3,4 мл, 20,4 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 12 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (275 мг, 1,14 ммоль, выход 84%) в виде оранжевого масла: ЖХМС (ES) $m/e = 241, 243 (M, M+2)^+$.

б) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (200 мг, 0,83 ммоль), 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (320 мг, 0,83 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и дизопропилэтамина (0,72 мл, 4,16 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (427 мг, 0,91 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамида (246 мг, 0,40 ммоль, выход 49%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) $m/e = 571, 573 (M, M+2)^+$.

с) N-((1S)-2-Амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид

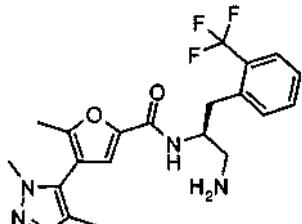


К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамида (246 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (2,1 мл) и метаноле (2,1 мл) при 25°C добавляли гидразин (135 мкл, 4,31 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали коло-

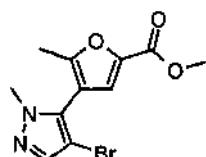
ночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (125 мг, 0,24 ммоль, выход 56%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,63 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,04 (широкий, 3H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,59 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,57 (широкий, 1H), 7,39-7,47 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 1H), 4,54 (широкий, 1H), 3,73 (с, 3H), 2,98-3,09 (м, 4H), 2,33 (с, 3H).

Пример 119. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида

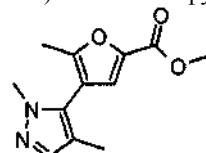


а) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилат



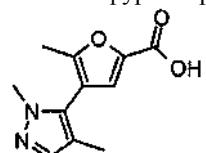
Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (600 мг, 2,72 ммоль) [полученный в примере 116] и N-бромсукцинимид (485 мг, 2,72 ммоль) в тетрагидрофуране (13 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь разделяли и половину раствора распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (5-15% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (130 мг, 0,41 ммоль, выход 15%) в виде оранжевого масла: ЖХМС (ES) m/e = 299, 301 (M, M+2)⁺.

б) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилат



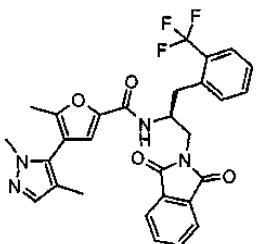
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (130 мг, 0,43 ммоль), карбонат калия (300 мг, 2,17 ммоль), PdCl₂(dpff) (15,9 мг, 0,02 ммоль) и trimetilboroksin (0,12 мл, 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,5 мл) перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (60 мг, 0,26 ммоль, выход 59%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 235 (M+H)⁺.

с) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновая кислота



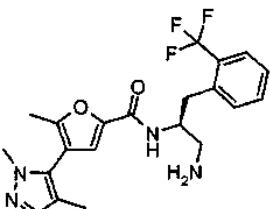
Раствор метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (60 мг, 0,26 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (0,8 мл, 5,1 ммоль) и тетрагидрофуране (2,5 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (53 мг, 0,24 ммоль, выход 94%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 221 (M+H)⁺.

д) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (53 мг, 0,24 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (93 мг, 0,24 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-диизопропилэтиламина (0,21 мл, 1,20 ммоль) в дихлорметане (2,4 мл) при 25°C добавляли гексафтормосфат бром-тристиролидино-фосфония (124 мг, 0,26 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (113 мг, 0,21 ммоль, выход 85%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 551 (M+H)⁺.

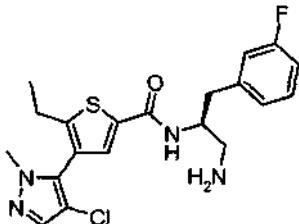
е) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (113 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) при 25°C добавляли гидразин (64 мкл, 2,05 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида (32 мг, 0,06 ммоль, выход 32%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 421 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,60 (д, J=9,09 Гц, 1Н), 8,05 (широк.с., 3Н), 7,70 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,54-7,61 (м, 2Н), 7,40-7,47 (м, 1Н), 7,35 (с, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 4,54 (широк.с., 1Н), 3,65 (с, 3Н), 2,98-3,07 (м, 4Н), 2,26 (с, 3Н), 1,90 (с, 3Н).

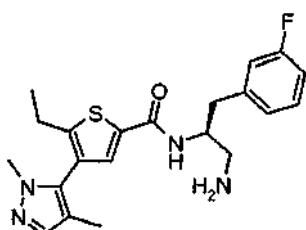
Пример 120. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-фторфенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 100 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (155 мг, 0,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 421, 423 (M, M+2)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,76 (широк.с., 1Н), 8,06 (широк.с., 3Н), 7,85 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,28-7,36 (м, 1Н), 7,12 (д, J=7,07 Гц, 2Н), 7,03 (дд, J=17,05, 2,15 Гц, 1Н), 4,36 (широк.с., 1Н), 3,69 (с, 3Н), 2,93-3,02 (м, 4Н), 2,67 (кв., J=7,33 Гц, 2Н), 1,16 (т, J=7,45 Гц, 3Н).

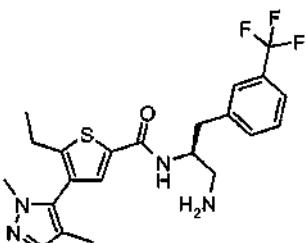
Пример 121. N-((1S)-2-Амино-1-{[3-фторфенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 110 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (241 мг, 0,72 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 401 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,76 (ушир.с, 1Н), 8,11 (ушир.с, 3Н), 7,79 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,28-7,36 (м, 1Н), 7,12 (д, J=6,82 Гц, 2Н), 7,03 (тд, J=8,65, 1,64 Гц, 1Н), 4,41-4,43 (м, 1Н, скрытый) 3,60 (ушир.с, 3Н), 2,99-3,02 (м, 4Н), 2,60 (кв., J=7,33 Гц, 2Н), 1,86 (с, 3Н), 1,13 (т, J=7,45 Гц, 3Н).

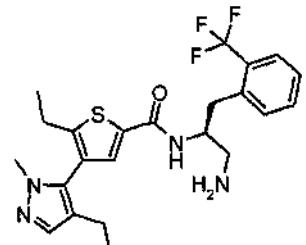
Пример 122. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида



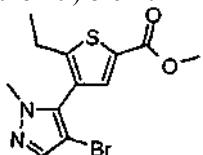
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 110 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (277 мг, 0,72 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 451 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,70 (ушир.с, 1Н), 8,06 (ушир.с, 3Н), 7,68-7,75 (м, 1Н), 7,52 (с, 1Н), 7,50-7,56 (м, 3Н), 7,37 (с, 1Н), 4,36 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 3,58 (ушир.с, 3Н), 2,98-3,02 (м, 4Н), 2,55-2,61 (м, 2Н), 1,86 (с, 3Н), 1,12 (т, J=7,58 Гц, 3Н).

Пример 123. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

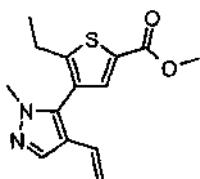


а) Метил 4-(4-брому-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



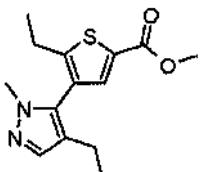
Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (1 г, 3,99 ммоль) [полученный в примере 98] и N-бромусукциниимида (0,711 г, 3,99 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-брому-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (1,2 г, 3,54 ммоль, выход 89%) в виде оранжевого масла: ЖХМС (ES) m/e = 329, 331 (M, M+2)⁺.

б) Метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



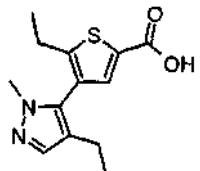
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 0,911 ммоль), карбоната калия (630 мг, 4,56 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (23,29 мг, 0,05 ммоль) и комплекса 2,4,6-тривинилциклогексан-пиридин (110 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H_2O -ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,66 ммоль, выход 73%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) $m/z = 277 (\text{M}+\text{H})^+$.

с) Метил 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



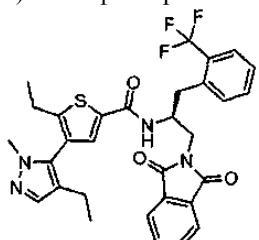
К раствору метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,68 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли Pd-C (7,20 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N_2 , фильтровали через це-лит и концентрировали с получением метил 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,64 ммоль, выход 95%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) $m/e = 279 (\text{M}+\text{H})^+$.

д) 5-Этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (181 мг, 0,65 ммоль) в 6н. гидроксида натрия (2,16 мл, 13,0 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H_2O -ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (175 мг, 0,65 ммоль, выход 00%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) $m/e = 265 (\text{M}+\text{H})^+$.

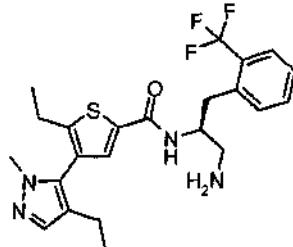
е) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (175 мг, 0,66 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (255 мг, 0,66 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой 6] и N,N-дизопропилэтиламина (0,58 мл, 3,31 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 25°C добавляли гексафторметилфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (340 мг, 0,73 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (232 мг, 0,38 ммоль, выход 57%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) $m/e = 595 (\text{M}+\text{H})^+$.

ф) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-

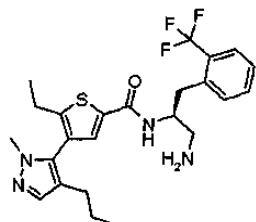
5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (232 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) при 25°C добавляли гидразин (122 мкл, 3,90 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колончной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (176 мг, 0,38 ммоль, выход 97%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 529, 531 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,64 (шир.с, 1H), 7,97 (шир.с, 3H), 7,65-7,73 (м, 3H), 7,57 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,59 (шир.с, 1H), 7,44 (шир.с, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,98-3,12 (м, 4H), 1,24 (дд, J=6,82, 2,27 Гц, 3H), 1,16 (дд, J=6,82, 2,53 Гц, 3H).

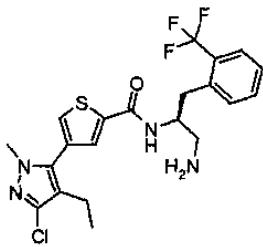
Пример 124. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-4-(1-метил-4-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



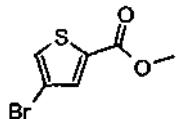
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 123 за исключением того, что использовали (1Z)-1-пропен-1-илбороновую кислоту (78 мг, 0,91 ммоль) вместо комплекса 2,4,6-тривинилцикlobороксан-пиридин: ЖХМС (ES) m/z = 479 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,63 (с, 1H), 8,01 (шир.с, 3H), 7,67 (с, 2H), 7,56 (д, J=5,05 Гц, 2H), 7,38-7,46 (м, 2H), 4,42-4,47 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,98-3,02 (м, 4H), 2,66-2,71 (м, 2H), 1,40-1,47 (м, 2H), 1,13 (т, J=7,52 Гц, 3H), 0,83 (т, J=7,26 Гц, 3H).

Пример 125. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

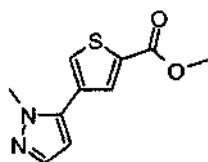


a) Метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилат



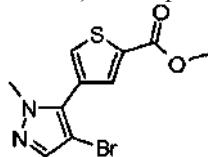
К раствору 4-брому-2-тиофенкарбоновой кислоты (25 г, 121 ммоль) в метаноле (241 мл) добавляли серную кислоту (32 мл, 604 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 4 дней. Раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением метил 4-брому-2-тиофенкарбоксилата (26 г, 118 ммоль, выход 97%), ЖХМС (ES) m/e = 222 (M+H)⁺.

b) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



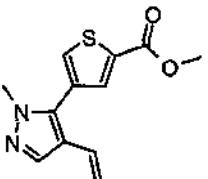
Раствор метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилат (2,5 г, 11,31 ммоль), карбоната калия (7,81 г, 56,5 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,59 г, 12,44 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,289 г, 0,56 ммоль) в 1,4-диоксане (47 мл) и воде (9 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Добавляли 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,59 г, 12,44 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин) палладий(0) (0,289 г, 0,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще в течение 1 ч. Смесь распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-40% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (2,5 г, 11,25 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 223 (M+H)⁺.

c) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



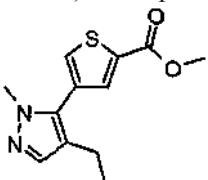
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (2,5 г, 11,25 ммоль) и N-бромесукцинида (2,002 г, 11,25 ммоль) в тетрагидрофуране (56,2 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₃, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (2,7 г, 8,97 ммоль, выход 80%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 301, 303 (M, M+2)⁺.

d) Метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



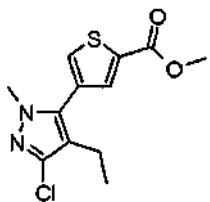
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 0,91 ммоль), карбонат калия (630 мг, 4,56 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (23 мг, 0,05 ммоль) и комплекса 2,4,6-тривинилцикlobороксан-пиридина (110 мг, 0,46 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,66 ммоль, выход 73%) в виде прозрачного масла: ЖХМС (ES) m/z = 277 (M+H)⁺.

e) Метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



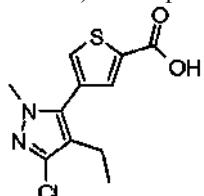
К раствору метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,68 ммоль) в метаноле (2,5 мл) добавляли Pd-C (7,20 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N₂, фильтровали через цеолит и концентрировали с получением метил 5-этил-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (187 мг, 0,64 ммоль, выход 95%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/e = 279 (M+H)⁺.

f) Метил 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



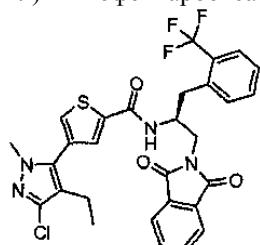
Раствор метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (202 мг, 0,81 ммоль) и NCS (108 мг, 0,81 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 100°C. Добавляли дополнительное количество NCS (108 мг, 0,81 ммоль) и раствор перемешивали 1 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (2-30% EtOAc в гексане) с получением метил 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (135 мг, 0,45 ммоль, выход 56%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 285 (M+H)⁺.

g) 4-(3-Хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



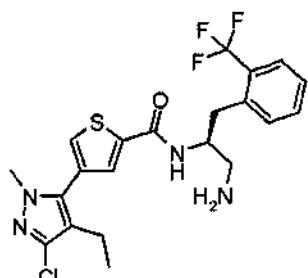
Раствор метил 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (135 мг, 0,47 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (1,6 мл, 9,48 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (120 мг, 0,41 ммоль, выход 87%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 270, 272 (M, M+2)⁺.

h) 4-(3-Хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (120 мг, 0,44 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (171 мг, 0,44 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-дизопропилэтамина (0,39 мл, 2,22 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 25°C добавляли гексафтторfosfat бром-трис-пирролидино-фосфония (228 мг, 0,49 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (190 мг, 0,30 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 601, 603 (M, M+2)⁺.

i) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

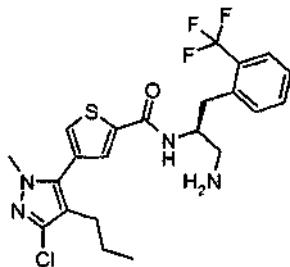


К раствору 4-(3-хлор-4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (190 мг, 0,32 ммоль) в

тетрагидрофуране (1,58 мл) и метаноле (1,58 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,08 мл, 2,53 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в простом эфире (2 мл) к остатку в ДХМ (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-4- этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (145 мг, 0,26 ммоль, выход 83%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 471, 473 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,80 (ушир.с, 1H), 7,87-7,99 (м, 6H), 7,69 (д, J=7,71 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,40-7,44 (м, 1H), 4,43-4,48 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,99-3,06 (м, 4H), 2,40 (д, J=7,58 Гц, 2H), 1,04 (т, J=7,58 Гц, 3H).

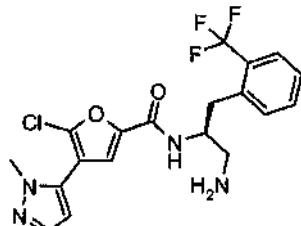
Пример 126. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-1-метил-4-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



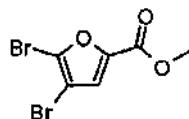
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 125 за исключением того, что использовали (1Z)-1-пропен-1-илбороновую кислоту (125 мг, 1,46 ммоль) вместо комплекса 2,4,6-тривинилциклобороксан-пиридин: ЖХМС (ES) m/z = 485, 487 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,94 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,05 (с, 4H), 7,98 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,52 (т, J=7,58 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,33 Гц, 1H), 4,49 (д, J=4,29 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 2,98-3,09 (м, 4H), 2,37 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 1,37-1,45 (м, 2H), 0,80 (т, J=7,33 Гц, 3H).

Пример 127. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

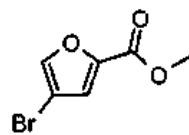


a) Метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилат



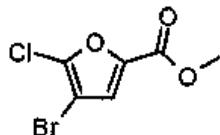
К раствору 4,5-дибром-2-фуранкарбоновой кислоты (25 г, 93 ммоль) в метаноле (185 мл) добавляли серную кислоту (24,7 мл, 463 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилата (23,67 г, 83 ммоль, выход 90%), ЖХМС (ES) m/e = 283, 285, 287 (M, M+2, M+4)⁺.

b) Метил 4-бром-2-фуранкарбоксилат



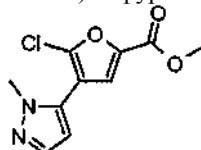
К раствору метил 4,5-дибром-2-фуранкарбоксилата (3,3 г, 11,62 ммоль) в тетрагидрофуране (46 мл) при -40°C добавляли изопропилмагнийхлорид (6,97 мл, 13,95 ммоль). Через 1 ч добавляли воду (11 мл) и раствор нагревали до 25°C. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией (3% EtOAc в гексане) с получением метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (1,4 г, 6,49 ммоль, выход 56%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 205, 207 (M, M+2)⁺.

с) Метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилат



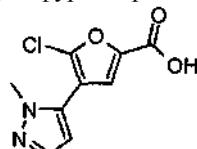
Раствор метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (1,4 г, 6,83 ммоль) и NCS (0,912 г, 6,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (13,7 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 100°C. Через 1 ч раствор распределяли между ДХМ-Н₂O и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (2-10% EtOAc в гексане) с получением метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилата (1,348 г, 5,12 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 238, 240, 242 (M, M+2, M+4)⁺.

д) Метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



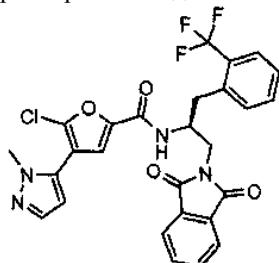
Раствор метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилата (1,1 г, 4,59 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,05 г, 5,05 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7], карбонат калия (3,17 г, 22,97 ммоль) и бис(три-трет-бутилfosфин)палладия(0) (0,117 г, 0,23 ммоль) в 1,4-диоксане (19,14 мл) и воде (3,83 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между Н₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 4-25% EtOAc в гексане) с получением метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (800 мг, 2,53 ммоль, выход 55%) в виде желтого масла: ЖХМС m/e = ES 240, 242 (M, M+2)⁺.

е) 5-Хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



Раствор метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (300 мг, 1,25 ммоль) в бн. гидроксида натрия (4,16 мл, 24,93 ммоль) и тетрагидрофуране (5,4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между Н₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (267 мг, 0,59 ммоль, выход 47%) в виде белого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 265 (M+H)⁺.

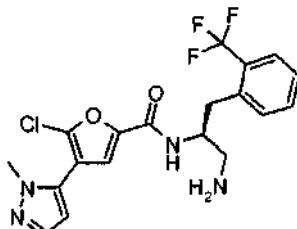
ф) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (134 мг, 0,59 ммоль), 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (228 мг, 0,59 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-дизопропилэтамина (0,52 мл, 2,96 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (304 мг, 0,65 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (202 мг, 0,33 ммоль, выход 55,8%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 557, 559 (M, M+2)⁺.

г) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-

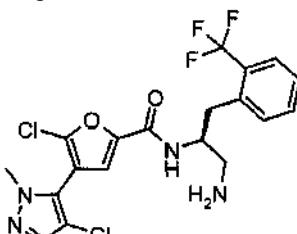
2-фуранкарбоксамид



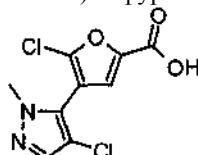
К раствору 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (202 мг, 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (1,8 мл) и метаноле (1,8 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,08 мл, 2,54 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 2M HCl в простом диэтиловом эфире (2 мл) к остатку в ДХМ (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (120 мг, 0,24 ммоль, выход 66%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 427, 429 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,87 (д, J=9,09 Гц, 1H), 8,11 (шире.с, 3H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,57 (т, J=7,45 Гц, 2H), 7,53 (д, J=1,52 Гц, 1H), 7,44 (д, J=6,82 Гц, 1H), 6,50 (д, J=1,52 Гц, 1H), 4,43-4,51 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,99-3,17 (м, 4H).

Пример 128. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

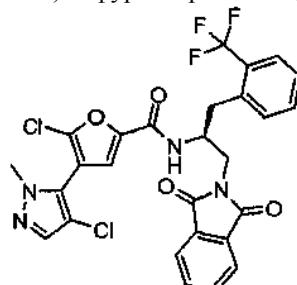


a) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



Раствор метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (300 мг, 1,25 ммоль) [полученный в соответствии с примером 127] и н-хлорсукцинимид (166 мг, 1,25 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли 6н. раствор гидроксида натрия (4,1 мл, 24,94 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 12 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (232 мг, 0,44 ммоль, выход 36%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 261, 263 (M, M+2)⁺.

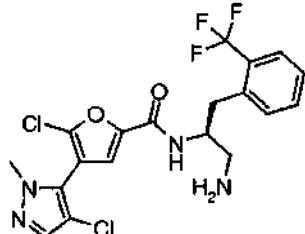
b) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-2-фуранкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (116 мг, 0,44 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (171 мг, 0,44 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-дизопропилэтамина (0,39 мл, 2,22 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (228

мг, 0,49 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-фuranкарбоксамида (116 мг, 0,19 ммоль, выход 2%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 591, 593 (M, M+2)⁺.

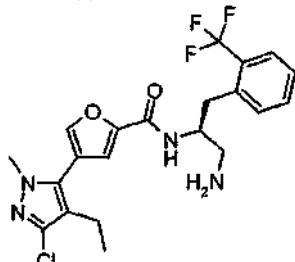
с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фuranкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-фuranкарбоксамида (116 мг, 0,20 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,04 мл, 1,37 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 2M HCl в простом эфире (2 мл) к остатку в ДХМ (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фuranкарбоксамида (68 мг, 0,13 ммоль, выход 65%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 461, 463 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,80 (д, J=9,09 Гц, 1Н), 8,03 (ушир.с, 3Н), 7,66-7,73 (м, 2Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,52-7,59 (м, 2Н), 7,40-7,48 (м, 1Н), 4,5-4,57 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 2,98-3,09 (м, 4Н).

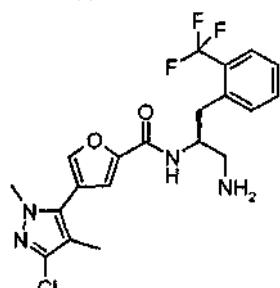
Пример 129. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-4- этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фuranкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 125 за исключением того, что использовали метил 4-бром-2-фuranкарбоксилат (5 г, 24,39 ммоль) вместо метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата: ЖХМС (ES) m/z = 455, 457 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,75 (д, J=9,09 Гц, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,05 (ушир.с, 3Н), 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 7,53-7,60 (м, 2Н), 7,42-7,43 (м, 2Н), 4,50-4,55 (м, 1Н), 3,74 (с, 3Н), 2,99-3,08 (м, 4Н), 2,39 (кв., J=7,33 Гц, 2Н), 1,03 (т, J=7,45 Гц, 3Н).

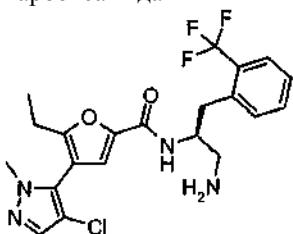
Пример 130. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фuranкарбоксамида



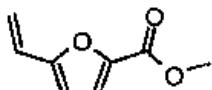
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 125 за исключением того, что использовали trimetilboroksin (0,78 мл, 5,61 ммоль) вместо комплекса 2,4,6-тривинилциклобороксан-пиридин и использовали метил 4-бром-2-фuranкарбоксилат (5 г, 24,39 ммоль) вместо метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата: ЖХМС (ES) m/z = 441, 443 (M, M+2)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,71 (д, J=9,35 Гц, 1Н), 8,27 (с, 1Н), 8,01 (ушир.с, 3Н), 7,70 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=6,06 Гц, 2Н), 7,40-7,47 (м, 2Н), 4,50-4,57 (м, 1Н), 3,78 (с, 3Н), 2,99-3,08 (м, 4Н), 1,98 (с, 3Н).

Пример 131. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида

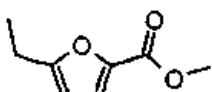


а) Метил 5-этенил-2-фуранкарбоксилат



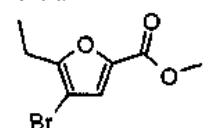
Раствор метил 5-бром-2-фуранкарбоксилата (2,5 г, 12,19 ммоль), карбоната калия (8,43 г, 61,0 ммоль), бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,312 г, 0,61 ммоль) и комплекса 2,4,6-тривинилцикlobороксан-пиридин (1,47 г, 6,10 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 5-этенил-2-фуранкарбоксилата (1,3 г, 7,09 ммоль, выход 58%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/z = 153 (M+H)⁺.

б) Метил 5-этил-2-фуранкарбоксилат



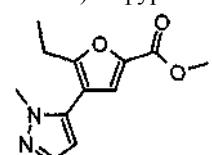
К раствору метил 5-этенил-2-фуранкарбоксилата (1,3 г, 8,54 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли PdOH₂ (0,240 г, 1,71 ммоль). Реакционную смесь гидрировали при давлении 1 атм (баллон) в течение 1 ч. Раствор затем продували при помощи N₂, фильтровали через целин и концентрировали с получением метил 5-этил-2-фуранкарбоксилата (1,2 г, 7,16 ммоль, выход 84%) в виде прозрачного масла, которое использовали без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) m/e = 155 (M+H)⁺.

с) Метил 4-бром-5-этил-2-фуранкарбоксилат



К раствору метил 5-этенил-2-фуранкарбоксилата (1,2 г, 7,78 ммоль) и трихлорида алюминия (1,56 г, 11,68 ммоль) в хлороформе (15 мл) при 25°C добавляли бром (0,56 мл, 10,90 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч и раствор охлаждали, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 5% EtOAc в гексане) с получением метил 4-бром-5-этил-2-фуранкарбоксилата (1,1 г, 3,26 ммоль, выход 41,8%) в виде белого твердого вещества; ЖХМС (ES) m/z = 233, 235 (M, M+2)⁺.

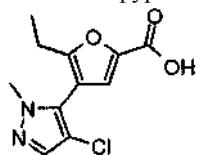
д) Метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



Раствор метил 4-бром-5-этил-2-фуранкарбоксилата (1,1 г, 4,72 ммоль), карбоната калия (3,26 г, 23,60 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,178 г, 5,66 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,121 г, 0,24 ммоль) объединяли в герметично закрытой пробирке и перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Анализ ЖХМС показал 4:1 продукт/исходное вещество. Добавляли дополнительное количество 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (1,178 г, 5,66 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладия(0) (0,121 г, 0,24 ммоль) и раствор перемешивали еще в течение 2 ч, после чего анализ неочищенного вещества методом ЖХМС показал почти полное преобразование в продукт. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (950 мг, 3,37 ммоль, выход 71,3%) в виде желтого масла: ЖХМС

(ES) m/e = 235 (M+H)⁺.

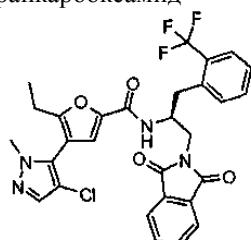
e) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоновая кислота



Раствор метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (950 мг, 4,06 ммоль) и N-хлорсукцинида (542 мг, 4,06 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч при 70°C. Добавляли бн. раствор гидроксида натрия (13,5 мл, 81 ммоль) одной порцией и раствор перемешивали еще в течение 1 ч.

Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4 и промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и использовали непосредственно без дополнительной очистки с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоновой кислоты (683 мг, 2,55 ммоль, выход 62,8%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 254, 256 (M, M+2)⁺.

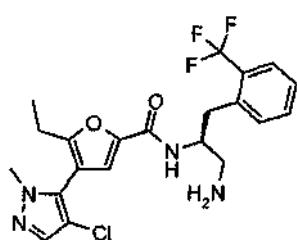
f) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил}этил}-5-этил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоновой кислоты (145 мг, 0,57 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (219 мг, 0,57 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и N,N-дизопропилэтамина (0,50 мл, 2,85 ммоль) в дихлорметане (4,6 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (292 мг, 0,63 ммоль) одной порцией.

Раствор перемешивали при 25°C в течение 1 ч и затем сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида (250 мг, 0,41 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 585, 587 (M, M+2)⁺.

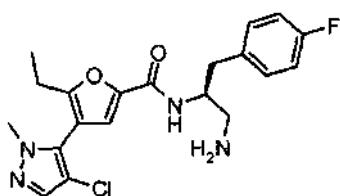
g) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида (250 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (1,8 мл) и метаноле (1,8 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,13 мл, 4,27 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (2% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 2M HCl в простом эфире (2 мл) к остатку в ДХМ (2 мл) с получением HCl соли N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида (166 мг, 0,30 ммоль, выход 70%) в виде желтого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 455, 457 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 8,59 (ущир.с, 1H), 8,06 (ущир.с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,59 (д, J=4,29 Гц, 2H), 7,44 (д, J=4,04 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,81 Гц, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 2,99-3,12 (м, 4H), 2,63 (кв., J=7,33 Гц, 2H), 1,21 (т, J=7,45 Гц, 3H).

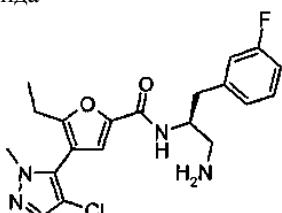
Пример 132. Получение N-((1S)-2-амино-1-{(4-фторфенил)метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 131 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (170 мг, 0,57 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 405, 407 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,56 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,09 (ущир.с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,31 (дд, J=8,34, 5,81 Гц, 2H), 7,12 (т, J=8,72 Гц, 2H), 4,36-4,39 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,91-3,03 (м, 4H), 2,62 (кв., J=7,58 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,45 Гц, 3H).

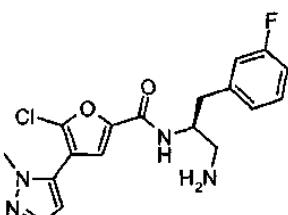
Пример 133. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с примером 131 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (170 мг, 0,57 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 405, 407 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,62 (д, J=8,59 Гц, 1H), 8,13 (ущир.с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,12 (д, J=6,32 Гц, 2H), 7,04 (т, J=8,59 Гц, 1H), 4,40-4,47 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,95-3,09 (м, 4H), 2,62 (кв., J=7,07 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,33 Гц, 3H).

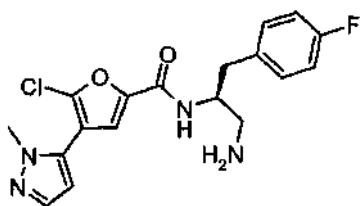
Пример 134. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (295 мг, 0,88 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 377, 379 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,87 (д, J=8,84 Гц, 1H), 8,16 (ущир.с, 3H), 7,70-7,77 (м, 1H), 7,53 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,20 Гц, 1H), 7,09-7,14 (м, 1H), 7,11 (д, J=6,57 Гц, 2H), 7,04 (т, J=8,59 Гц, 1H), 6,49 (д, J=1,77 Гц, 1H), 4,41-4,44 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,95-3,00 (м, 4H).

Пример 135. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

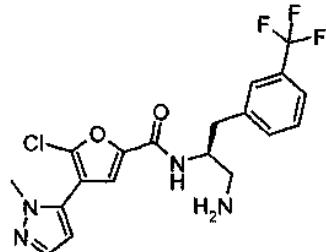


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (295 мг, 0,88 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-

диона: ЖХМС (ES) $m/z = 377, 379 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,80 (д, $J=8,84$ Гц, 1Н), 8,11 (ушир.с, 3Н), 7,71 (с, 1Н), 7,53 (д, $J=1,77$ Гц, 1Н), 7,29 (дд, $J=8,59, 5,56$ Гц, 2Н), 7,12 (т, $J=8,84$ Гц, 2Н), 6,49 (д, $J=1,77$ Гц, 1Н), 4,32-4,38 (м, 1Н), 3,86 (с, 3Н), 2,99-3,01 (м, 4Н).

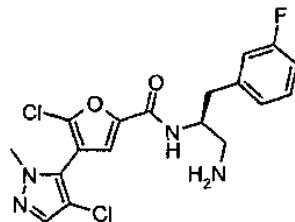
Пример 136. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (340 мг, 0,88 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) $m/z = 427, 429 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,83 (д, $J=8,84$ Гц, 1Н), 8,11 (ушир.с, 3Н), 7,62-7,69 (м, 2Н), 7,51-7,59 (м, 4Н), 6,48 (д, $J=1,77$ Гц, 1Н), 4,39-4,44 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 2,97-3,05 (м, 4Н).

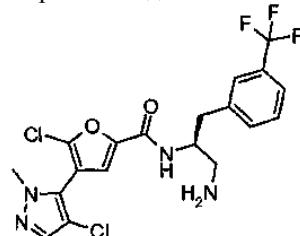
Пример 137. Получение N-((1S)-2-амино-1-[3-фторфенил]метил)этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 128 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (321 мг, 0,96 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) $m/z = 411, 413 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,77 (д, $J=8,84$ Гц, 1Н), 8,04 (ушир.с, 3Н), 7,72 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,30-7,38 (м, 1Н), 7,11 (д, $J=7,58$ Гц, 2Н), 7,05 (т, $J=8,59$ Гц, 1Н), 4,39-4,43 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 2,97-3,03 (м, 4Н).

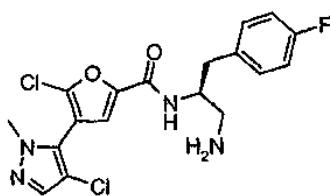
Пример 138. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 128 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (221 мг, 0,58 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3 (2Н)-диона: ЖХМС (ES) $m/z = 461, 463 (M, M+2)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,83 (д, $J=8,84$ Гц, 1Н), 8,10 (ушир.с, 3Н), 7,72 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,52-7,60 (м, 4Н), 4,39-4,41 (м, 1Н), 3,76 (с, 3Н), 2,98-3,05 (м, 4Н).

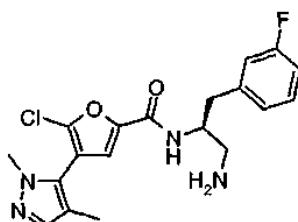
Пример 139. Получение N-((1S)-2-амино-1-[4-фторфенил]метил)этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого пенистого вещества в соответствии с процедурой примера 128 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (256 мг, 0,77 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 411, 413 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,78 (д, J=8,59 Гц, 1Н), 8,06 (ушир.с, 3Н), 7,72 (с, 1Н), 7,60 (с, 1Н), 7,30 (дд, J=8,59, 5,56 Гц, 2Н), 7,13 (т, J=8,84 Гц, 2Н), 4,35-4,42 (м, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 2,99 (ушир.с, 2Н), 2,86-2,93 (м, 2Н).

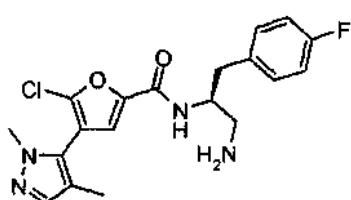
Пример 140. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,02 г, 4,59 ммоль) [полученный в соответствии с получением 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (132 мг, 0,39 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 391, 393 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,75 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 8,04 (ушир.с, 3Н), 7,55 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,30-7,36 (м, 1Н), 7,11-7,15 (м, 2Н), 7,05-7,10 (м, 1Н), 4,42 (ушир.с, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 2,97 (ушир.с, 2Н), 2,92-2,96 (м, 2Н), 1,94 (с, 3Н).

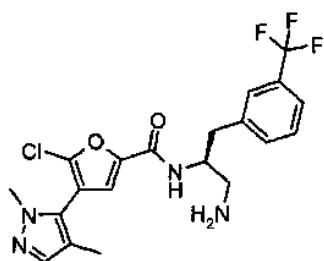
Пример 141. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3,06 г, 13,78 ммоль) [полученный в соответствии с получением 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (174 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 391, 393 (M, M+2)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 8,81 (д, J=8,59 Гц, 1Н), 8,14 (ушир.с, 3Н), 7,59 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,30 (дд, J=8,59, 5,56 Гц, 2Н), 7,12 (т, J=8,84 Гц, 2Н), 4,32-4,38 (м, 1Н), 3,70 (с, 3Н), 2,98 (д, J=5,81 Гц, 2Н), 2,91 (д, J=6,32 Гц, 2Н), 1,94 (с, 3Н).

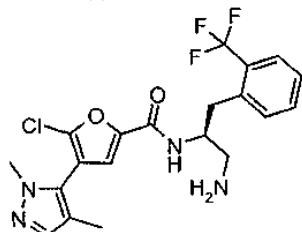
Пример 142. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3,06 г, 13,78 ммоль) [полученный в соответствии с получением 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторометил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (200 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторометил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХМС (ES) m/z = 441, 443 ($M, M+2$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,83 (шир.с, 1H), 8,15 (шир.с, 2H), 7,63 (шир.с, 1H), 7,52-7,58 (м, 4H), 7,37 (с, 1H), 4,38-4,42 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 2,97-3,08 (м, 4H), 1,93 (с, 3H).

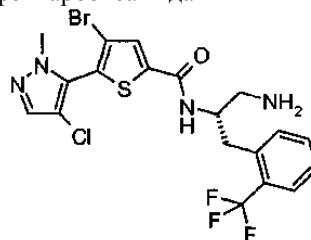
Пример 143. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторометил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



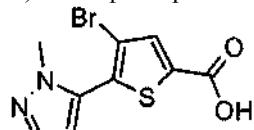
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3,06 г, 13,78 ммоль) [полученный в соответствии с получением 17] вместо 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола: ЖХМС (ES) m/z = 441, 443 ($M, M+2$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 8,87 (д, $J=9,35$ Гц, 1H), 8,11 (шир.с, 3H), 7,70 (д, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,52-7,57 (м, 3H), 7,41-7,47 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 4,39-4,43 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,98-3,09 (м, 4H), 1,95 (с, 3H).

Пример 144. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторометил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

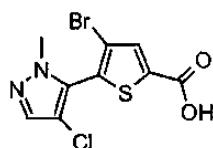


а) 4-Бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



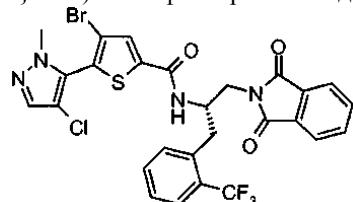
К раствору 4,5-дигалоген-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,30 г, 11,54 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 100 мл) добавляли K₂CO₃ (5,5 г, 40,0 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (671 мг, 0,58 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (2,66 г, 13,71 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционную смесь распределяли между H₂O и CHCl₃. pH водной фазы доводили до ~3 6н. раствором HCl и промывали несколько раз при помощи CHCl₃. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (3,3 г, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 289 ($M+H$)⁺.

б) 4-Бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



N-Хлорсукцинимид (NCS) (299 мг, 2,194 ммоль) добавляли по порциям в 30-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий 4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (503 мг, 1,23 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь распределяли между CHCl₃ и H₂O, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, растворители удаляли путем перегонки в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,54 мг, колич.), которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ES) m/z = 321 (M+H)⁺.

с) 4-Бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (224 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (201 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и РуBрор (295 мг, 0,63 ммоль) в хлороформе (4 мл). Добавляли DIEA (0,46 мл, 2,63 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (153 мг, 43%): ЖХ-МС (ES) m/z = 651 (M+H)⁺.

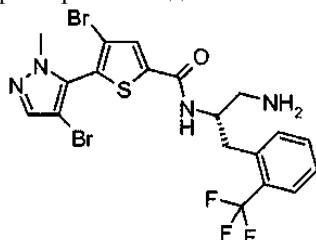
д) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (153 мг, 0,223 ммоль) в тетрагидрофуре (ТГФ) (2,5 мл) и метаноле (0,5 мл). Добавляли гидразин (50 мкл, 1,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

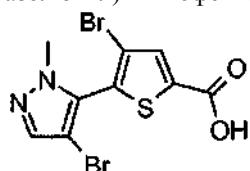
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (68 мг, 0,11 ммоль, выход 48,7%): ЖХ-МС (ES) m/z = 523 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,02-3,14 (м, 4Н), 3,73 (с, 3Н), 4,50 (с, 1Н), 7,40-7,48 (м, 1Н), 7,56-7,64 (м, 2Н), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 8,14 (с, 3Н), 8,21 (с, 1Н), 9,24 (д, J=9,09 Гц, 1Н).

Пример 145. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



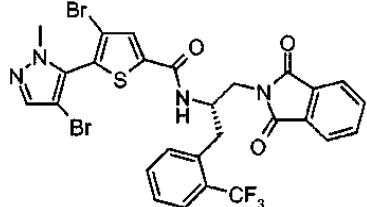
а) 4-Бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 144 за исключением того, что использовали N-бромсукцинимид (NBS) (287 мг, 1,596 ммоль) вместо NCS: ЖХ-МС (ES) m/z = 364 (M+H)⁺.

б) 4-Бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-

ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (238 мг, 0,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (209 мг, 0,54 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и РуВгор (293 мг, 0,63 ммоль) в хлороформе (4 мл). Добавляли DIEA (0,46 мл, 2,62 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния) (3:1 гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (229 мг, 60%): ЖХ-МС (ES) m/z = 695 (M+H)⁺.

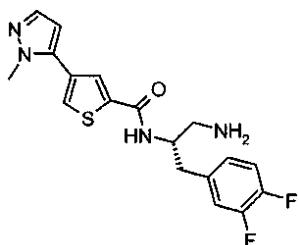
с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-бром-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (229 мг, 0,312 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2,5 мл) и метаноле (0,5 мл). Добавляли гидразин (60 мкл, 1,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH; 12 г колон.).

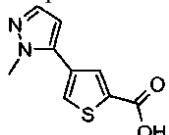
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O (500 мл) и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (104 мг, 0,15 ммоль, выход 49%): ЖХ-МС (ES) m/z = 567 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,10 (с, 4Н), 3,74 (с, 3Н), 4,50 (с, 1Н), 7,45 (дд, J=7,96, 4,17, 4,04 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=4,04 Гц, 2Н), 7,71 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 8,11 (с, 3Н), 8,19 (с, 1Н), 9,19 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

Пример 146. Получение N-((1S)-2-амино-1-{(3,4-дифторфенил)метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

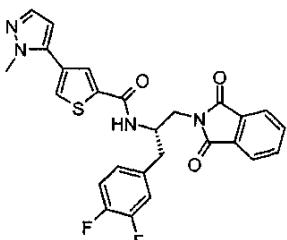


а) 4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (3,91 г, 18,9 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 100 мл) добавляли Cs₂CO₃ (21,7 г, 66,6 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (1,1 г, 0,95 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (3,94 г, 18,94 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 7]. Реакционную смесь нагревали до 85°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч и распределяли между H₂O и CHCl₃. pH водной фазы доводили до ~3 бн. раствором HCl и промывали несколько раз при помощи CHCl₃. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄), концентрировали в вакууме и использовали непосредственно без дополнительной очистки (2,84 г, 13,64 ммоль, 72%): ЖХ-МС (ES) m/z = 209 (M+H)⁺.

б) N-((1S)-2-(3,4-Дифторфенил)-1-{(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (183 мг, 0,88 ммоль), 2-[*(2S)*-2-амино-3-(3,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (0,3 г, 0,85 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3,4-дифтор-L-фенилаланин (2,03 г, 6,74 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBрор (528 мг, 1,13 ммоль) в хлороформе (5 мл). Добавляли DIEA (0,77 мл, 4,41 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (149 мг, 30%): ЖХ-МС (ES) m/z = 507 ($M+H$)⁺.

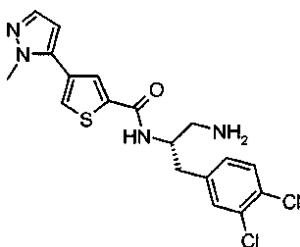
с) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (149 мг, 0,265 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (60 мкл, 1,91 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

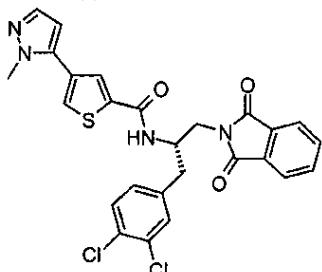
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (71 мг, 0,15 ммоль, выход 57%): ЖХ-МС (ES) m/z = 377 ($M+H$)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,96 (д, J=6,06 Гц, 2H), 3,00-3,06 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 4,33-4,42 (м, 1H), 6,48 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,30-7,42 (м, 2H), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,22 (с, 3H), 8,35 (д, J=1,26 Гц, 1H), 9,09 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 147. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дихлорфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) N-{{(1S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (160 мг, 0,62 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 146], 2-[*(2S)*-2-амино-3-(3,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (0,26 г, 0,67 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3,4-дихлор-N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-L-фенилаланин (2,03 г, 6,07 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBрор (376 мг, 0,80 ммоль) в хлороформе (4 мл). Добавляли DIEA (0,55 мл, 3,15 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (149 мг, 30%): ЖХ-МС (ES) m/z = 539 ($M+H$)⁺.

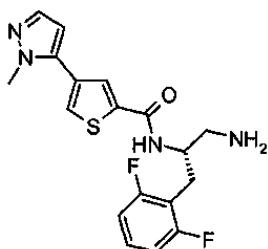
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дихлорфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(3,4-дихлорфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (211 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,5 мл) и метаноле (0,45 мл). Добавляли гидразин (75 мкл, 2,390 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

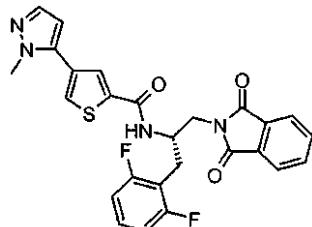
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (83 мг, 0,16 ммоль, выход 48%): ЖХ-МС (ES) m/z = 411 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,95-3,07 (м, 4Н), 3,97 (с, 3Н), 4,32-4,43 (м, 1Н), 6,48 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,29 (дд, J=8,21, 1,89 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=8,08 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,22 (с, 3Н), 8,35 (д, J=1,01 Гц, 1Н), 9,11 (д, J=8,59 Гц, 1Н).

Пример 148. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(2,6-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (160 мг, 0,62 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 146], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,6-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (231 мг, 0,69 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18] и PyBrop (353 мг, 0,75 ммоль) в хлороформе (8 мл). DIEA (0,64 мл, 3,66 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диоксида кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (149 мг, 0,21 ммоль, 30%): ЖХ-МС (ES) m/z = 507 (M+H)⁺.

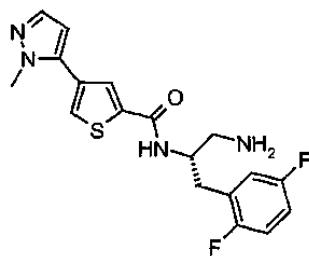
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,6-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(2,6-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (168 мг, 0,32 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3,6 мл) и метаноле (0,4 мл). Добавляли гидразин (70 мкл, 2,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

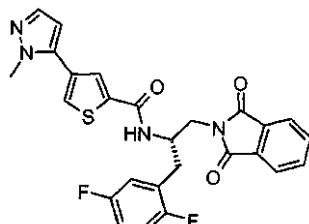
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (101 мг, 0,214 ммоль, 68%): ЖХ-МС (ES) m/z = 377 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,92-3,03 (м, 3Н), 3,17 (м, 1Н), 3,97 (с, 3Н), 4,46 (м, 1Н), 6,47 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,05 (т, J=7,83 Гц, 2Н), 7,27-7,38 (м, 1Н), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,99 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=1,26 Гц, 4Н), 8,92 (д, J=8,59 Гц, 1Н).

Пример 149. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(2,5-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (257 мг, 0,93 ммоль) [получение в соответствии с процедурой примера 146], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (476 мг, 0,81 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и PyBrop (535 мг, 1,14 ммоль) в хлороформе (15 мл). Добавляли DIEA (0,808 мл, 4,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, 34%): ЖХ-МС (ES) m/z = 507 (M+H)⁺.

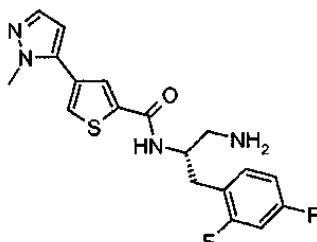
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (225 мг, 0,31 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (0,8 мл). Добавляли гидразин (60 мкл, 1,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). Соединение подвергали дополнительной очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением ТФУ соли, которую нейтрализовали на диокside кремния (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

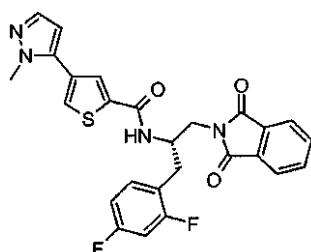
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (90,5 мг, 0,19 ммоль, 63%): ЖХ-МС (ES) m/z = 377 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,95-3,01 (м, 2H), 3,03-3,10 (м, 2H), 3,92-3,98 (м, 3H), 4,41-4,51 (м, 1H), 6,47 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,05-7,13 (м, 1H), 7,20 (тд, J=9,09, 4,55 Гц, 1H), 7,27 (ddd, J=9,09, 5,81, 3,28 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,99 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,18 (с, 3H), 8,29 (д, J=1,26 Гц, 1H), 9,03 (д, J=8,84 Гц, 1H).

Пример 150. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(2,4-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (222 мг, 0,80 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 146], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (331 мг, 0,78 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (1,0 г, 4,97 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и РуВгор (448 мг, 0,96 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (700 мкл, 4,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-75% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (249 мг, 0,36 ммоль, 46%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 507$ ($M+H$)⁺.

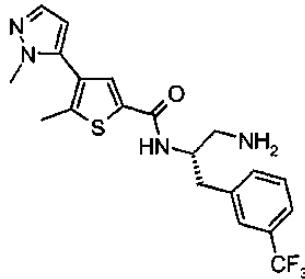
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(2,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (24 9 мг, 0,36 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (80 мкл, 2,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). Соединение подвергали дополнительной очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением ТФУ соли, которую нейтрализовали на диоксиде кремния (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

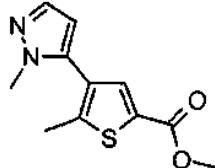
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (81 мг, 0,18 ммоль, 50%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 377$ ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,88-2,98 (м, 2H), 2,98-3,09 (м, 2H), 3,93-3,98 (м, 3H), 4,38-4,47 (м, 1H), 6,47 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,00 (тд, $J=8,46, 2,27$ Гц, 1H), 7,19 (тд, $J=9,85, 2,53$ Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 1H), 7,47 (д, $J=1,77$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 8,18 (широкое, 3H), 8,27 (д, $J=1,26$ Гц, 1H), 8,99 (д, $J=8,59$ Гц, 1H).

Пример 151. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

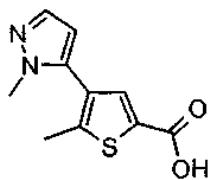


a) Метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



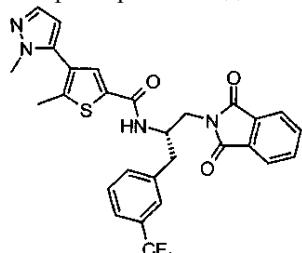
В 125-мл герметично закрытую колбу добавляли метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилат (1,56 г, 6,64 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 10], 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,67 г, 8,03 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 7], K₂CO₃ (2,76 г, 19,97 ммоль) и Pd[P(C₄H₉)₃]₂ (170 мг, 0,33 ммоль) в 1,4-диоксине (27 мл) и воде (7 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C в герметично закрытой пробирке в течение 3 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между H₂O и CHCl₃. Органическую фракцию сушили (Na₂SO₄), адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-15% EtOAc/гексан), (385 мг, 1,4 ммоль, 30%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 237$ ($M+H$)⁺.

b) 5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксилат (1,34 г, 5,67 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (31 мл). Добавляли 6н. раствор NaOH (31 мл, 186 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали путем медленного добавления 6н. раствора HCl и распределяли между CHCl₃ и H₂O. Слои разделяли, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и растворитель удаляли. Полученное твердое вещество использовали без дополнительной очистки (0,71 г, 2,81 ммоль, 96%): ЖХ-МС (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

с) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновую кислоту (201 мг, 0,91 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (301 мг, 0,87 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 14,95 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (519 мг, 1,11 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (790 мкл, 4,52 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (247 мг, 45%): ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

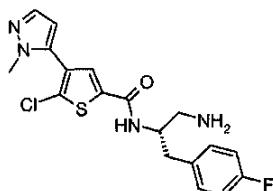
д) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид (374 мг, 0,64 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6 мл) и метаноле (600 мкл). Добавляли гидразин (125 мкл, 3,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

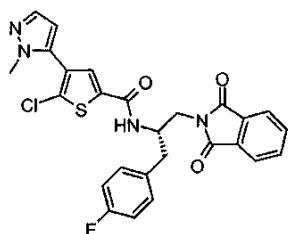
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (135 мг, 0,27 ммоль, выход 42%): ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,37 (с, 3Н), 2,95-3,11 (м, 4Н), 3,78 (с, 3Н), 4,32-4,42 (м, 1Н), 6,34 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,48-7,56 (м, 3Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,21 (с, 3Н), 8,98 (д, J=8,59 Гц, 1Н).

Пример 152. Получение N-((1S)-2-амино-1-{(4-фторфенил)метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамида



а) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{(4-фторфенил)метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (201 мг, 0,91 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 95], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (301 мг, 0,87 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения б за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBрор (519 мг, 1,11 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (790 мкл, 4,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (186 мг, 32%): ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

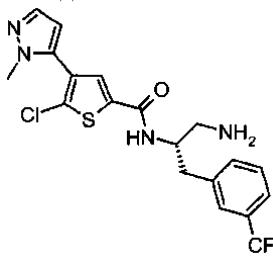
b) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (185 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (63 мкл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄H).

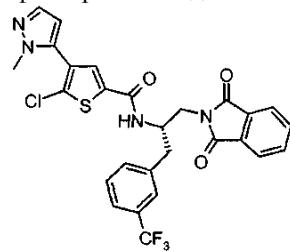
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (101 мг, 0,24 ммоль, 72%): ЖХ-МС (ES) m/z = 393 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,90-3,1 (м, 4Н), 3,85 (с, 3Н), 4,33 (с, 1Н), 6,48 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,10 (т, J=8,84 Гц, 2Н), 7,32 (дд, J=8,46, 5,68 Гц, 2Н), 7,55 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 8,19 (с, 3Н), 8,23-8,28 (м, 1Н), 9,25 (д, J=8,59 Гц, 1Н).

Пример 153. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{3-(трифторметил)фенил}метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{3-(трифторметил)фенил}метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (226 мг, 0,93 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 95], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (519 мг, 1,349 ммоль) [полученный в соответствии с получением б за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBрор (515 мг, 1,1 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (820 мкл, 4,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (379 мг, 69%): ЖХ-МС (ES) m/z = 573 (M+H)⁺.

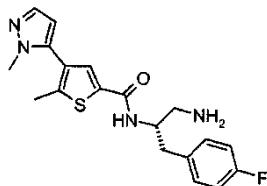
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (378 мг, 0,64 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (122 мкл, 3,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

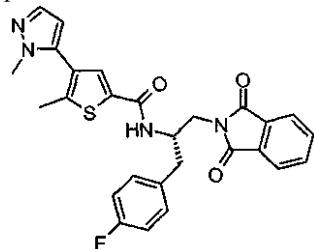
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (222 мг, 0,41 ммоль, 64%): ЖХ-МС (ES) m/z = 443 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3,05 (д, J=6,82 Гц, 4H), 3,84 (с, 3H), 4,37 (д, J=5,05 Гц, 1H), 6,46 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,49-7,57 (м, 3H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,20 (с, 3H), 8,24 (с, 1H), 9,31 (д, J=8,84 Гц, 1H).

Пример 154. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (200 мг, 0,90 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 151], 2-[^(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (288 мг, 0,86 ммоль) [полученный в соответствии с получением б за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВгор (512 мг, 1,09 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (790 мкл, 4,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 32%): ЖХ-МС (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

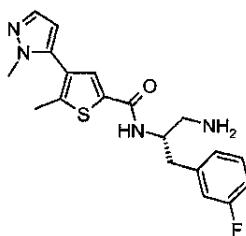
b) N-((1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (162 мг, 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (300 мкл). Добавляли гидразин (58 мкл, 1,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). Соединение подвергали дополнительной очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением ТФУ соли, которую нейтрализовали на диокside кремния (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

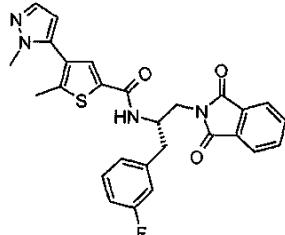
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (222 мг, 0,41 ммоль, 64%): ЖХ-МС (ES) m/z = 373 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 2,89-3,02 (м, 4H), 3,79 (с, 3H), 4,26-4,48 (м, 1H), 6,36 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,10 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,52 (д, J=1,77 Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,17 (с, 3H), 8,88 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 155. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (200 мг, 0,90 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 151], 2-[^(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (291 мг, 0,87 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВрор (512 мг, 1,09 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (790 мкл, 4,52 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 50%): ЖХ-МС (ES) m/z = 503 (M+H)⁺.

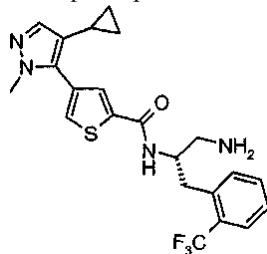
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (250 мг, 0,45 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (400 мкл). Добавляли гидразин (66 мкл, 2,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH). Соединение подвергали дополнительной очистке при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением ТФУ соли, которую нейтрализовали на диокside кремния (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

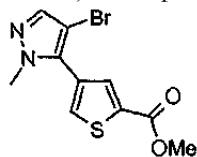
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (142 мг, 0,31 ммоль, 70%): ЖХ-МС (ES) m/z = 373 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,38 (с, 3Н), 2,92-3,04 (м, 4Н), 3,79 (с, 3Н), 4,30-4,43 (м, 1Н), 6,36 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,02 (тд, J=8,53, 2,15 Гц, 1Н), 7,13 (т, J=7,83 Гц, 2Н), 7,26-7,35 (м, 1Н), 7,52 (д, J=2,02 Гц, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 8,19 (с, 3Н), 8,93 (д, J=8,34 Гц, 1Н).

Пример 156. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



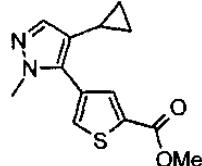
a) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



NBS (747 мг, 4,20 ммоль) добавляли по порциям в 50-мл герметично закрытый трубчатый реактор,

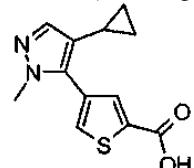
содержащий метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (860 мг, 3,48 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 37] в тетрагидрофуране (ТГФ) (17 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между CHCl₃ и H₂O. Органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (20-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (867 мг, 83%): ЖХ-МС (ES) m/z = 303 (M+H)⁺.

b) Метил 4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



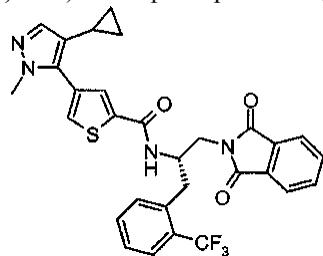
В 20-мл герметично закрытый трубчатый реактор добавляли метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (505 мг, 1,68 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (447 мг, 5,20 ммоль), карбонат цезия (1,90 г, 5,84 ммоль) и PdCl₂(dpff)-CH₂Cl₂ аддукт (43,6 мг, 0,05 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (8,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1,5 ч, охлаждали и распределяли между CHCl₃ и H₂O. Органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (20-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г, 1,60 ммоль, 95%): ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

c) 4-(4-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (0,42 г, 1,60 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (8 мл). Медленно добавляли бн. раствор NaOH (8 мл, 48,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и распределяли между CHCl₃ и H₂O. pH водного слоя доводили до ~3 добавлением бн. раствора HCl. Слои разделяли, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (0,42 г, 1,60 ммоль, 95%), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 249 (M+H)⁺.

d) 4-(4-Циклопропил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (105 мг, 0,42 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (152 мг, 0,39 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и PyBop (246 мг, 0,52 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (370 мкл, 2,19 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (171 мг, 66%): ЖХ-МС (ES) m/z = 579 (M+H)⁺.

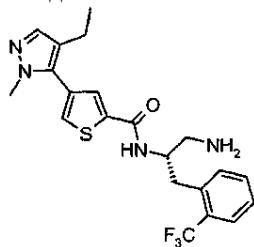
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-циклогексил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (102 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) и метаноле (2 мл). Добавляли гидразин (40 мкл, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

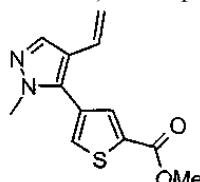
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,12 ммоль, выход 66%): ЖХ-МС (ES) m/z = 449 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,45-0,54 (м, 2H), 0,76-0,83 (м, 2H), 1,62-1,71 (м, 1H), 3,03-3,21 (м, 4H), 3,82 (с, 3H), 4,46-4,56 (м, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,42 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=19,96, 7,58 Гц, 2H), 7,95 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,18 (с, 3H), 8,24 (д, J=1,26 Гц, 1H), 9,11 (д, J=9,09 Гц, 1H).

Пример 157. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

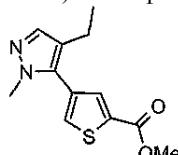


а) Метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



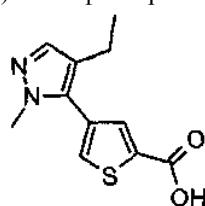
В 5-мл герметично закрытый трубчатый реактор добавляли метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (473 мг, 1,57 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 156], пиридин-триэтилбороксин (1:1) (666 мг, 2,77 ммоль), Pd[P(C₄H₉)₃]₂ (16,8 мг, 0,03 ммоль) и Cs₂CO₃ (1,72 г, 5,28 ммоль) в 1,4-диоксане (6,3 мл) и воде (1,6 мл). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 ч и распределяли между CHCl₃ (75 мл)/H₂O (75 мл). Органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта: ЖХ-МС (ES) m/z = 249 (M+H)⁺.

б) Метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



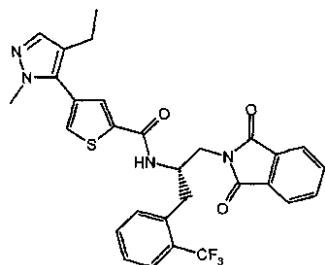
В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 4-(4-этенил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат и 10% Pd/C в этилацетате (15 мл). В колбе создавали слабый вакуум, снова заполняли H₂ из баллона и интенсивно перемешивали в атмосфере H₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через 0,2 мкм PTFE мембранный фильтр и использовали без дополнительной очистки (153 мг, 0,60 ммоль, 87%): ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

с) 4-(4-Этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (192 мг, 0,77 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл). Медленно добавляли бн. раствор NaOH (4 мл, 24,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между CHCl₃ и H₂O и pH водного слоя доводили до pH 3 добавлением бн. раствора HCl. Слои разделяли, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (181 мг, колич.), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

д) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (106 мг, 0,45 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (164 мг, 0,43 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] и PyBrop (254 мг, 0,54 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (400 мкл, 2,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (182 мг, 0,32 ммоль, 71%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 567 (M+H)^+$.

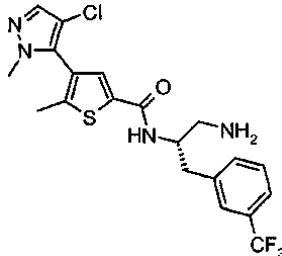
е) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (101 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) и метаноле (2 мл). Добавляли гидразин (40 мкл, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

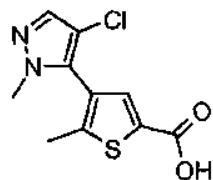
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,12 ммоль, 68%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 437 (M+H)^+$,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,10 (т, J=7,45 Гц, 3Н), 2,44 (кв., J=7,41 Гц, 2Н), 2,94-3,17 (м, 4Н), 3,80 (с, 3Н), 4,41-4,57 (м, 1Н), 7,37-7,45 (м, 2Н), 7,53 (т, J=7,45 Гц, 1Н), 7,66 (дд, J=19,96, 7,58 Гц, 2Н), 7,88 (д, J=1,01 Гц, 1Н), 8,16 (с, 4Н), 9,10 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

Пример 158. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

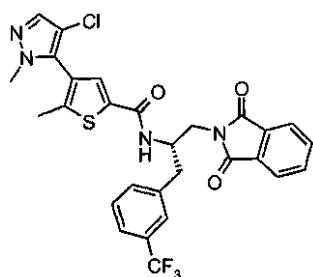


а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



NCS (1,355 г, 10,15 ммоль) добавляли по порциям в 150-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (2,0 г, 8,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 10] в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 2 ч. Добавляли бн. раствор NaOH (28 мл, 168 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C еще в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и распределяли между CHCl₃ и H₂O. pH водного слоя доводили до ~3 добавлением бн. раствора HCl. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,36 г, 9,19 ммоль, колич.): ЖХ-МС (ES) $m/z = 257 (M+H)^+$.

б) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (181 мг, 0,70 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (250 мг, 0,65 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВрор (399 мг, 0,85 ммоль) в хлороформе (8 мл). Добавляли DIEA (620 мкл, 3,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (319 мг, 0,50 ммоль, 71%): ЖХ-МС (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

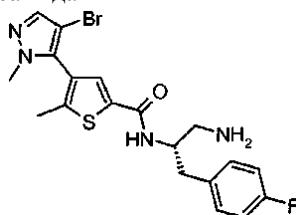
с) N-((1S)-2-Амино-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил} этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил} этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (319 мг, 0,50 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,9 мл) и метаноле (0,5 мл). Добавляли гидразин (119 мкл, 3,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

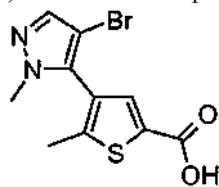
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (204 мг, 0,39 ммоль, 79%): ЖХ-МС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,33 (с, 3Н), 2,95-3,10 (м, 4Н), 3,71 (с, 3Н), 4,31-4,41 (м, 1Н), 7,49-7,61 (м, 3Н), 7,66 (с, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 8,16 (с, 3Н), 8,90 (с, 1Н).

Пример 159. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил] этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

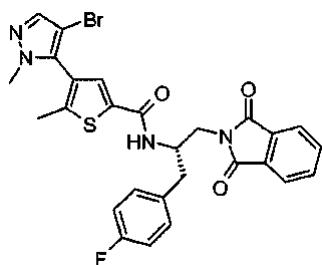


а) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



NBS (1,84 г, 10,33 ммоль) добавляли по порциям в 150-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (2 г, 8,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 10] в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем добавляли 6н. раствор NaOH (28 мл, 168 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между CHCl₃ и H₂O и водный слой подкисляли 6н. раствором HCl. Водную фазу промывали несколько раз при помощи CHCl₃ и органические фракции объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,68 г, 8,9 ммоль, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

б) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил] этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (256 мг, 0,85 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (1272 мг, 3,80 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (485 мг, 1,03 ммоль) в хлороформе (8,5 мл). Добавляли DIEA (750 мкл, 4,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (319 мг, 0,50 ммоль, 71%): ЖХ-МС (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

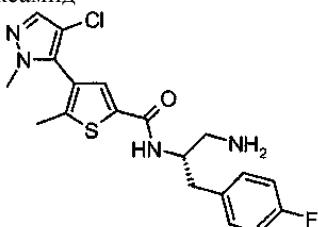
с) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (133 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (50 мкл, 1,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

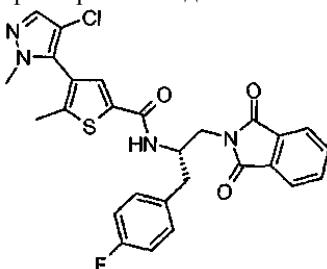
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,17 ммоль, 83%): ЖХ-МС (ES) m/z = 453 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,33 (с, 3Н), 2,82-3,08 (м, 4Н), 3,72 (с, 3Н), 4,24-4,39 (м, 1Н), 7,11 (т, J=8,84 Гц, 2Н), 7,26-7,35 (м, 2Н), 7,69 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 8,03-8,25 (м, 3Н), 8,73-8,90 (м, 1Н).

Пример 160. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (276 мг, 1,08 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 158], 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (317 мг, 0,95 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (612 мг, 1,31 ммоль) в хлороформе (14 мл). Добавляли DIEA (940 мкл, 5,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (319 мг, 0,50 ммоль, 71%): ЖХ-МС (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

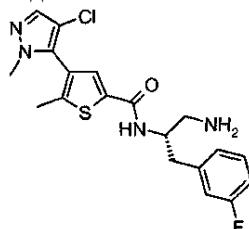
c) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофернкарбоксамид (145 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (60 мкл, 1,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

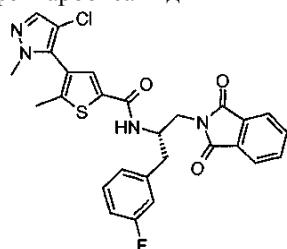
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (88 мг, 0,19 ммоль, 77%): ЖХ-МС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 2,81-3,10 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 4,25-4,40 (м, 1H), 7,10 (т, J=8,84 Гц, 2H), 7,31 (dd, J=8,21, 5,68 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,15 (с, 3H), 8,85 (с, 1H).

Пример 161. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоксамид



a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофернкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоновую кислоту (187 мг, 0,73 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 158], 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (233 мг, 0,70 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBgor (412 мг, 0,88 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (640 мкл, 3,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 0,30 ммоль, 42%): ЖХ-МС (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

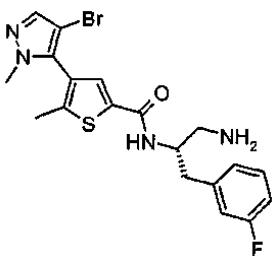
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофернкарбоксамид (186 мг, 0,31 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (76 мкл, 2,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

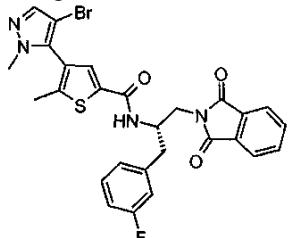
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (108 мг, 0,231, 74%): ЖХ-МС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 2,91-3,03 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 4,31-4,41 (м, 1H), 7,02 (тд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,07 Гц, 2H), 7,26-7,36 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,15 (с, 3H), 8,88 (д, J=6,32 Гц, 1H).

Пример 162. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофернкарбоксамида



a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (191 мг, 0,63 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 159], 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (209 мг, 0,62 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (359 мг, 0,77 ммоль) в хлороформе (7 мл). Добавляли DIEA (560 мкл, 3,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (171 мг, 0,29 ммоль, 46%): ЖХ-МС (ES) m/z = 583 (M+H)⁺.

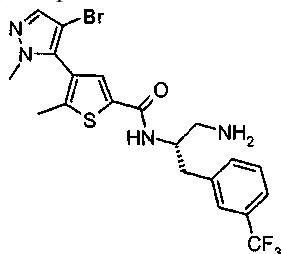
b) N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (171 мг, 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (66 мкл, 2,10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали колоночной хроматографией (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

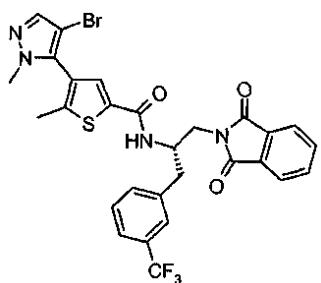
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (123 мг, 0,26 ммоль, 88%): ЖХ-МС (ES) m/z = 453 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,33 (с, 3H), 2,91-3,03 (м, 4H), 3,72 (с, 3H), 4,31-4,41 (м, 1H), 7,02 (тд, J=8,46, 2,02 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,33 Гц, 2H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,14 (с, 3H), 8,79-8,93 (м, 1H).

Пример 163. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-(трифторметил)фенил)метил]этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-(трифторметил)фенил)метил]этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (180 мг, 0,60 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 159], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (203 мг, 0,58 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВор (340 мг, 0,72 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (530 мкЛ, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (259 мг, 0,41 ммоль, 69%): ЖХ-МС (ES) m/z = 633 ($M+H$)⁺.

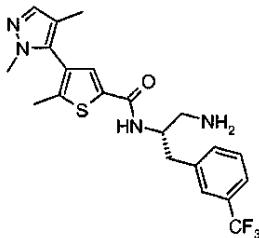
b) N-((1S)-2-Амино-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (259 мг, 0,41 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (90 мкЛ, 2,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

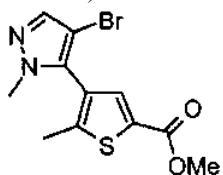
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (172 мг, 0,33 ммоль, 80%): ЖХ-МС (ES) m/z = 503 ($M+H$)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,32 (с, 3Н), 3,03 (д, J =6,06 Гц, 4Н), 3,71 (д, J =5,81 Гц, 3Н), 4,31-4,41 (м, 1Н), 7,49-7,56 (м, 2Н), 7,60 (д, J =6,82 Гц, 1Н), 7,64-7,71 (м, 2Н), 7,93 (д, J =12,88 Гц, 1Н), 8,18 (с, 3Н), 8,88-8,99 (м, 1Н).

Пример 164. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

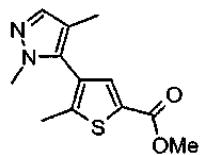


a) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



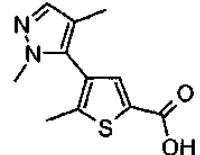
NBS (2,03 г, 11,41 ммоль) добавляли по порциям в 75-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (2,1 г, 8,89 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 10] в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяли между CHCl₃ и H₂O, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, реакционную смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (15-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,57 г, 8,15 ммоль, 92%): ЖХ-МС (ES) m/z = 316 ($M+H$)⁺.

b) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат



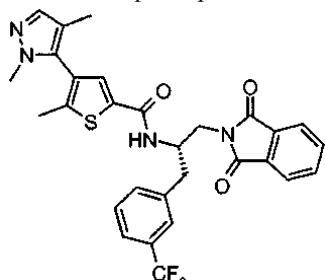
В 350-мл герметично закрытую реакционную колбу добавляли метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат (2,57 г, 8,15 ммоль), триметилбороксин (2,27 мл, 16,31 ммоль), K₂CO₃ (3,47 г, 25,1 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (426 мг, 0,83 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (41 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь распределяли между CHCl₃/H₂O, органический слой отделяли и сушили при помощи Na₂SO₄. Полученное вещество адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 4,76 ммоль, 58%): ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

с) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксилат (1,31 г, 5,23 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (25 мл). Медленно добавляли 6н. раствор NaOH (30 мл, 180 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между CHCl₃ и H₂O и pH водного слоя доводили до 3 добавлением 6н. раствора HCl. Слои разделяли, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 5,5 ммоль, колич.), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

д) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (170 мг, 0,68 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (256 мг, 0,67 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВроП (387 мг, 0,83 ммоль) в хлороформе (7 мл). Добавляли DIEA (600 мкл, 3,44 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (311 мг, 0,55 ммоль, 80%): ЖХ-МС (ES) m/z = 567 (M+H)⁺.

е) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

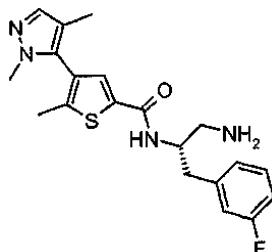
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (311 мг, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1,4 мл). Добавляли гидразин (122 мкл, 3,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (234 мг, 0,44 ммоль, 79%): ЖХ-МС (ES) m/z = 437 (M+H)⁺,

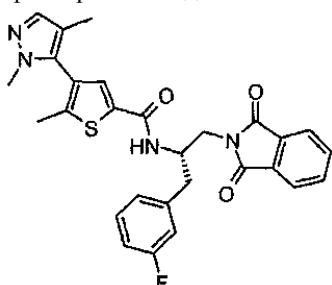
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,87 (с, 3H), 2,26 (с, 3H), 3,03 (д, J=6,82 Гц, 4H), 3,62 (с, 3H), 4,31-4,41 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,49-7,56 (м, 2H), 7,58-7,61 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 8,20 (с, 3H), 8,89 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 165. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-фторфенил]метил}этил)-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-

5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (207 мг, 0,83 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 164], 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (279 мг, 0,83 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (469 мг, 1,00 ммоль) в хлороформе (8 мл). Добавляли DIEA (730 мкл, 4,18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (209 мг, 0,36 ммоль, 43%): ЖХ-МС (ES) m/z = 517 ($M+H$)⁺.

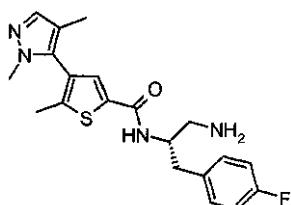
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[3-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (201 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (86 мкл, 2,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

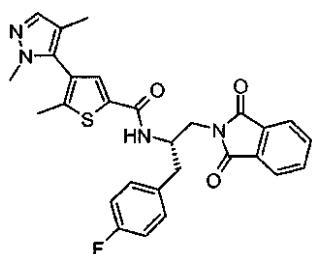
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (163 мг, 0,34 ммоль, 87%): ЖХ-МС (ES) m/z = 387 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,88 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,87-3,09 (м, 4H), 3,17-3,63 (с, 3H), 4,28-4,45 (м, 1H), 6,97-7,06 (м, 1H), 7,13 (т, J=7,20 Гц, 2H), 7,27-7,35 (м, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,20 (с, 3H), 8,88 (д, J=7,58 Гц, 1H).

Пример 166. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[4-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (253 мг, 1,02 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 164], 2-[*(2S)*-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (335 мг, 1,00 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВгор (574 мг, 1,23 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (930 мкл, 5,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колончной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 0,25 ммоль, 24%): ЖХ-МС (ES) m/z = 517 (M+H)⁺.

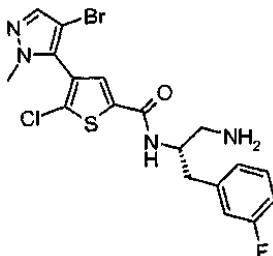
b) N-{{(1*S*)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1*S*)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (132 мг, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (57 мкл, 1,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колончной хроматографии (95:5:0,5 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

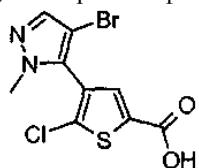
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (104 мг, 0,22 ммоль, 84%): ЖХ-МС (ES) m/z = 387 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,88 (с, 3Н), 2,27 (с, 3Н), 2,84-3,11 (м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 4,24-4,39 (м, 1Н), 7,10 (т, J=8,72 Гц, 2Н), 7,31 (дд, J=8,21, 5,68 Гц, 2Н), 7,38 (с, 1Н), 7,87 (с, 1Н), 8,18 (с, 3Н), 8,83 (с, 1Н).

Пример 167. Получение N-{{(1*S*)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-брому-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида

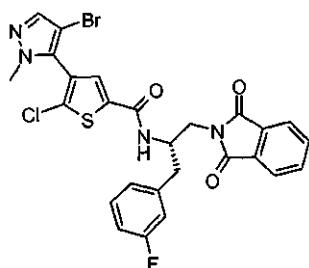


a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновая кислота



NBS (1,243 г, 6,98 ммоль) добавляли по порциям в 150-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (1,47 г, 5,73 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 151] в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем добавляли 6н. раствор NaOH (20 мл, 120 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C еще в течение 2 ч. Смесь распределяли между CHCl₃ и H₂O, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали без дополнительной очистки (385 мг, 1,4 ммоль, 30%): ЖХ-МС (ES) m/z = 302 (M+H)⁺.

b) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{{(1*S*)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту (204 мг, 0,60 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (215 мг, 0,64 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,7 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBgor (380 мг, 0,81 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (570 мкл, 3,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (247 мг, 45%): ЖХ-МС (ES) m/z = 603 (M+H)⁺.

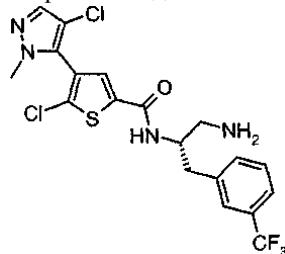
с) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (133 мг, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1,2 мл). Добавляли гидразин (50 мкл, 1,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

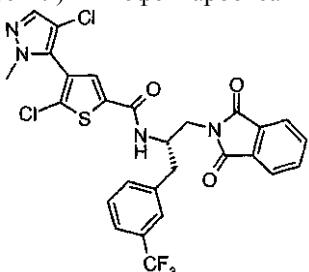
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (145 мг, 0,30 ммоль, выход 66%): ЖХ-МС (ES) m/z = 473 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,91-3,03 (м, 4H), 3,77 (с, 3H), 4,30-4,41 (м, 1H), 7,04 (тд, J=8,53, 2,15 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,07 Гц, 2H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 8,02-8,14 (м, 4H), 9,06 (с, 1H).

Пример 168. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (264 мг, 0,95 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 96], 2-{{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (306 мг, 0,80 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBgor (450 мг, 0,96 ммоль) в хлороформе (7 мл). Добавляли DIEA (660 мкл, 3,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (303 мг, 0,44 ммоль, 56%): ЖХ-МС (ES) m/z = 607 (M+H)⁺.

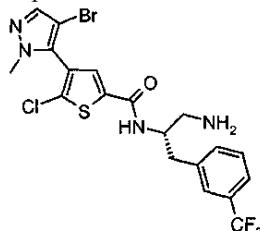
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (303 мг, 0,50 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1,5 мл). Добавляли гидразин (120 мкл, 3,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

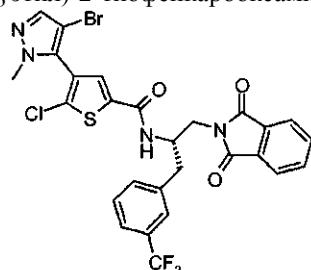
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (177 мг, 0,31 ммоль, выход 61%): ЖХ-МС (ES) m/z = 479 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,97-3,08 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 4,28-4,44 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 8,10 (с, 4H), 9,16 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 169. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту (183 мг, 0,54 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 167], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (201 мг, 0,52 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBgor (298 мг, 0,64 ммоль) в хлороформе (5 мл). Добавляли DIEA (470 мкл, 2,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 0,36 ммоль, 69%): ЖХ-МС (ES) m/z = 653 (M+H)⁺.

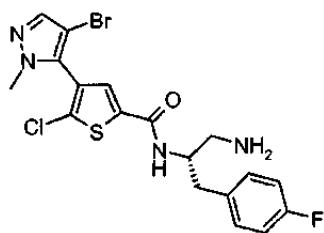
d) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (246 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (0,083 мл, 2,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

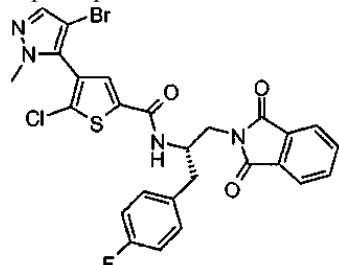
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (134 мг, 0,22 ммоль, выход 57%): ЖХ-МС (ES) m/z = 523 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 3,04 (д, J=4,55 Гц, 4H), 3,76 (с, 3H), 4,29-443 (м, 1H), 7,50-7,61 (м, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,70-7,75 (м, 1H), 8,06-8,18 (м, 4H), 9,17 (с, 1H).

Пример 170. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновую кислоту (340 мг, 1,00 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 167], 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (374 мг, 1,12 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметильтиометил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметильтиометил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (626 мг, 1,34 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (980 мкл, 5,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (229 мг, 0,35 ммоль, 31%): ЖХ-МС (ES) m/z = 603 ($M+H^+$).

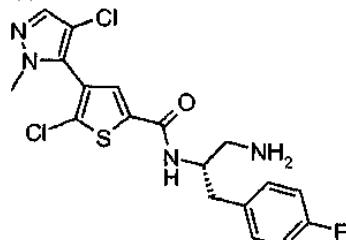
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фоторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фоторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (229 мг, 0,38 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1,2 мл). Добавляли гидразин (90 мкл, 2,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

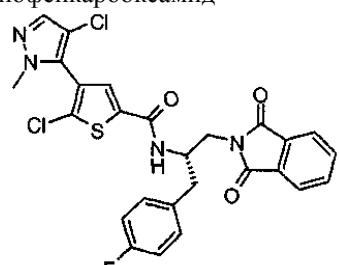
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (99 мг, 0,17 ммоль, выход 45%): ЖХ-МС (ES) m/z = 473 ($M+H^+$).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,90 (д, J=6,82 Гц, 2H), 2,95-3,06 (м, 2H), 3,77 (с, 3H), 4,27-4,39 (м, 1H), 7,11 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,01-8,21 (м, 4H), 9,06 (с, 1H).

Пример 171. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фоторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фоторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (320 мг, 1,16 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 168], 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (318 мг, 0,95 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBгор (535 мг, 1,14 ммоль) в хлороформе (9,5 мл). Добавляли DIEA (840 мкл, 4,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 0,16 ммоль, 17%): ЖХ-МС (ES) m/z = 557 (M+H)⁺.

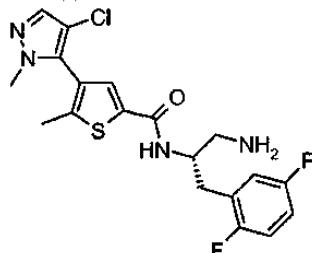
b) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (106 мг, 0,19 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1,5 мл). Добавляли гидразин (45 мкл, 1,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

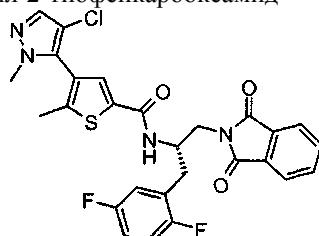
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (65 мг, 0,12 ммоль, выход 65%): ЖХ-МС (ES) m/z = 429 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,88-3,10 (м, 4H), 3,77 (с, 4H), 4,27-4,38 (м, 1H), 7,11 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,68-7,76 (м, 1H), 8,10 (с, 4H), 9,11 (д, J=7,33 Гц, 1H).

Пример 172. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (219 мг, 0,85 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 158], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (290 мг, 0,82 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и РуBгор (481 мг, 1,03 ммоль) в хлороформе (8,5 мл). Добавляли DIEA (750 мкл, 4,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 0,44 ммоль, 52%): ЖХ-МС (ES) m/z = 555 (M+H)⁺.

b) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

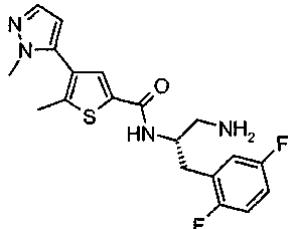
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (246 мг, 0,44 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (100 мкл, 3,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (147 мг, 0,28

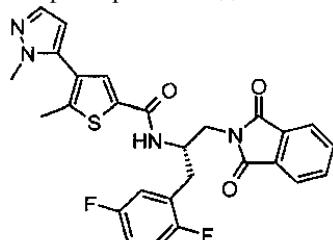
ммоль, выход 64%): ЖХ-МС (ES) m/z = 425 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,34 (с, 3H), 2,93-3,07 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 4,34-4,50 (м, 1H), 7,04-7,14 (м, 1H), 7,19 (тд, J=9,03, 4,67 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 8,14 (с, 3H), 8,87 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 173. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(2,5-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (171 мг, 0,77 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 151], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (270 мг, 0,77 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и PyBrop (436 мг, 0,93 ммоль) в хлороформе (7,5 мл). Добавляли DIEA (680 мкл, 3,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 0,44 ммоль, 52%): ЖХ-МС (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

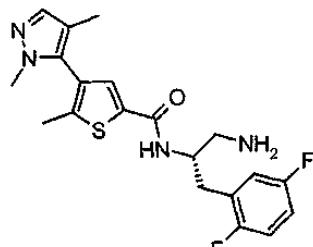
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (243 мг, 0,47 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (0,103 мл, 3,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

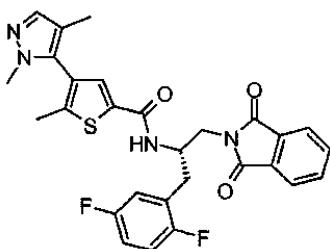
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (132 мг, 0,27 ммоль, выход 58%): ЖХ-МС (ES) m/z = 391 (M+H)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 2,87-3,10 (м, 4H), 3,78 (с, 3H), 4,36-4,47 (м, 1H), 6,35 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,05-7,13 (м, 1H), 7,16-7,28 (м, 2H), 7,52 (д, J=1,52 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,16 (с, 3H), 8,88 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 174. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



a) N-{(1S)-2-(2,5-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (208 мг, 0,88 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 164], 2-[*(2S)*-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (288 мг, 0,82 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и РуВгор (503 мг, 1,07 ммоль) в хлороформе (8,5 мл). Добавляли DIEA (770 мкл, 4,41 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (292 мг, 0,55 ммоль, 62%): ЖХ-МС (ES) m/z = 535 (M+H)⁺.

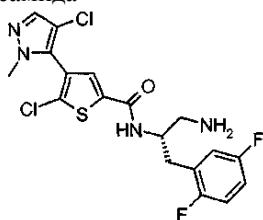
b) N-*{(1S)*-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-*{(1S)*-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамид (292 мг, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (120 мкл, 3,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

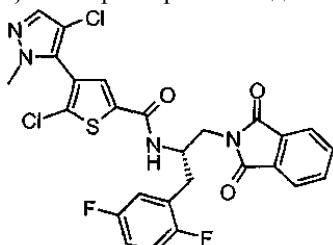
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (163 мг, 0,32 ммоль, выход 59%): ЖХ-МС (ES) m/z = 405 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,88 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,94-3,06 (м, 4H), 3,63 (с, 3H), 4,35-4,49 (м, 1H), 7,05-7,12 (м, 1H), 7,16-7,27 (м, 2H), 7,38 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 8,16 (с, 3H), 8,83 (д, J=8,84 Гц, 1H).

Пример 175. Получение N-*{(1S)*-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-*{(1S)*-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (235 мг, 0,85 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 96], 2-[*(2S)*-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (290 мг, 0,82 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и РуВгор (479 мг, 1,02 ммоль) в хлороформе (8,5 мл). Добавляли DIEA (742 мкл, 4,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (174 мг, 0,30 ммоль, 36%): ЖХ-МС (ES) m/z = 575 (M+H)⁺.

b) N-*{(1S)*-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

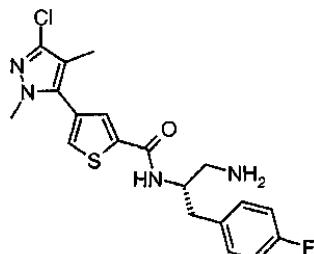
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-*{(1S)*-2-(2,5-

дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-2-тиофенкарбоксамид (174 мг, 0,30 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3,6 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (70 мкл, 2,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

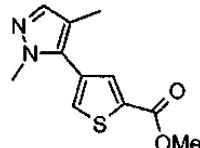
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (115 мг, 0,21 ммоль, выход 70%): ЖХ-МС (ES) m/z = 445 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,88-3,09 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 4,33-4,48 (м, 1H), 7,06-7,15 (м, 1H), 7,20 (тд, J=9,09, 4,55 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,13 (с, 3H), 9,14 (д, J=8,84 Гц, 1H).

Пример 176. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

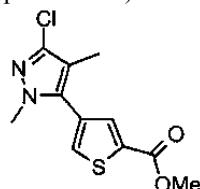


а) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



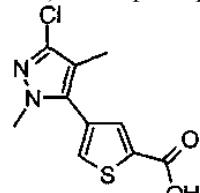
В 350-мл герметично закрытую реакционную колбу добавляли метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (3,45 г, 11,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 156], триметилбороксин (2,7 мл, 19,40 ммоль), K₂CO₃ (4,75 г, 34,4 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (599 мг, 1,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (57 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между CHCl₃/H₂O. Органический слой отделяли, сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,07 г, 8,76 ммоль, 76%): ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

б) Метил 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



NCS (1,78 г, 13,09 ммоль) добавляли по порциям в 125-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (2,07 г, 8,76 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. После завершения реакции продукт распределяли между CHCl₃ и H₂O, органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, растворители удаляли путем перегонки в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,18 г, 7,97 ммоль, 91%), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

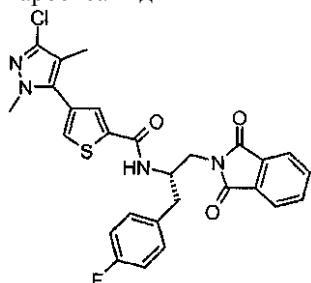
с) 4-(3-Хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (2,15 г, 7,94 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (30 мл). Медленно добавляли бн. раствор NaOH (30 мл, 180 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между CHCl₃ и H₂O и pH водного слоя доводили до ~3 добавлением бн. раствора HCl. Слои разделяли, органический слой сушили при помощи

Na_2SO_4 и растворитель удаляли с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г, 5,26 ммоль, 66%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ЖХ-МС (ES) $m/z = 257$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

d) 4-(3-Хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[4-фторфенил]метил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (294 мг, 1,14 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (409 мг, 1,22 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (645 мг, 1,38 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (1 мл, 5,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (534 мг, 0,92 ммоль, 81%); ЖХ-МС (ES) $m/z = 537$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

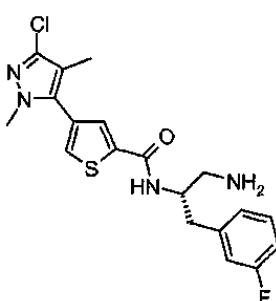
c) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[4-фторфенил]метил}-2-тиофенкарбоксамид (534 мг, 0,994 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (9 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (220 мкл, 7,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

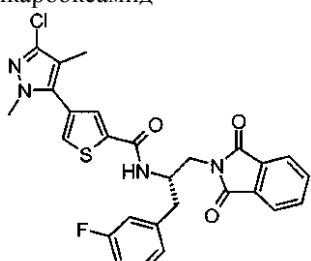
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et_2O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (354 мг, 0,70 ммоль, выход 70%); ЖХ-МС (ES) $m/z = 407$ ($\text{M}+\text{H}^+$),

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д. 1,99 (с, 3Н), 2,91-3,02 (м, 4Н), 3,79 (с, 3Н), 4,30-4,41 (м, 1Н), 7,10 (т, $J=8,84$ Гц, 2Н), 7,27-7,36 (м, 2Н), 8,01 (д, $J=1,26$ Гц, 1Н), 8,15 (с, 3Н), 8,21 (д, $J=1,26$ Гц, 1Н), 9,04 (д, $J=8,34$ Гц, 1Н).

Пример 177. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(3-Хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (291 мг, 1,13 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера

176], 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (409 мг, 1,22 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВрор (654 мг, 1,39 ммоль) в хлороформе (10 мл). Добавляли DIEA (1 мл, 5,73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (427 мг, 0,76 ммоль, 67%): ЖХ-МС (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

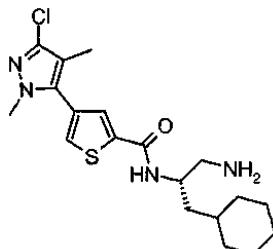
b) N-{{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (427 мг, 0,79 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (7,5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (175 мкл, 5,58 ммоль) и раствор перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

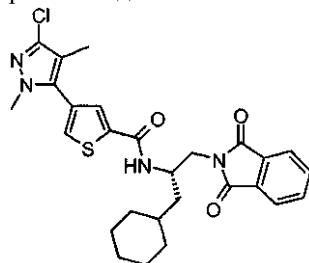
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (296 мг, 0,59 ммоль, выход 74%): ЖХ-МС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,99 (c, 3H), 2,95-3,06 (m, 4H), 3,79 (c, 3H), 4,33-4,45 (m, 1H), 7,02 (тд, J=8,59, 2,02 Гц, 1H), 7,09-7,18 (m, 2H), 7,26-7,36 (m, 1H), 8,01 (д, J=1,01 Гц, 1H), 8,16 (c, 3H), 8,22 (c, 1H), 9,07 (д, J=8,34 Гц, 1H).

Пример 178. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамиды



a) 4-(3-Хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (150 мг, 0,58 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 176], 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (176 мг, 0,54 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали 3-циклогексил-N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-L-аланин (5 г, 18,4 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВрор (336 мг, 0,72 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (520 мкл, 2,98 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (336 мг, 0,61 ммоль, колич.): ЖХ-МС (ES) m/z = 526 (M+H)⁺.

b) N-[(1S)-2-Амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

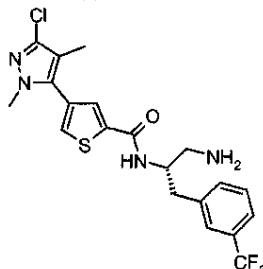
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{{(1S)-2-циклогексил-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (366 мг, 0,697 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (6,5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (155 мкл, 4,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M

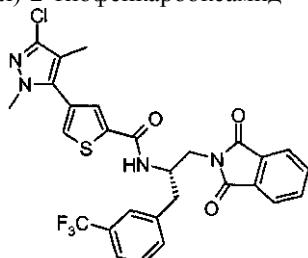
HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (173 мг, 0,35 ммоль, выход 50%): ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0,80-0,92 (м, 1H), 0,92-1,01 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,57 Гц, 2H), 1,22 (д, J=12,88 Гц, 1H), 1,29 (с, 1H), 1,32-1,43 (м, 1H), 1,48-1,56 (м, 1H), 1,58 (д, J=5,05 Гц, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,73-1,84 (м, 1H), 1,99 (с, 3H), 2,94 (д, J=5,31 Гц, 2H), 3,78 (с, 3H), 4,22-4,36 (м, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,05 (с, 3H), 8,19 (с, 1H), 8,80 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 179. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(3-Хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (238 мг, 0,93 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 176], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (355 мг, 0,92 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения б за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (5,0 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВгор (532 мг, 1,13 ммоль) в хлороформе (9,5 мл). Добавляли DIEA (820 мкл, 4,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (448 мг, 0,72 ммоль, 78%): ЖХ-МС (ES) m/z = 587 (M+H)⁺.

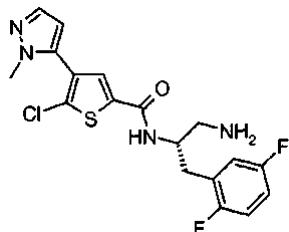
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(3-хлор-1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (468 мг, 0,80 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (7,5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (175 мкл, 5,58 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

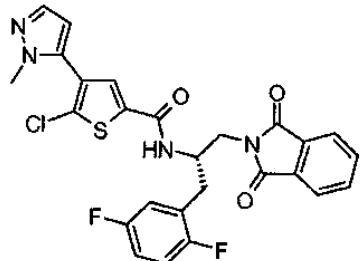
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (321 мг, 0,58 ммоль, выход 72%): ЖХ-МС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 1,98 (с, 3H), 3,05 (д, J=7,07 Гц, 4H), 3,77 (с, 3H), 4,33-4,44 (м, 1H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,01 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,11 (с, 3H), 8,17 (д, J=1,26 Гц, 1H), 9,02 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 180. Получение N-((1S)-2-амино-1-{(2,5-дифторфенил)метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 5-Хлор-N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (147 мг, 0,61 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (216 мг, 0,61 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой получения 18 за исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и PyBrop (341,4 мг, 0,73 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (530 мкл, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 0,43 ммоль, 71%): ЖХ-МС (ES) m/z = 541 (M+H)⁺.

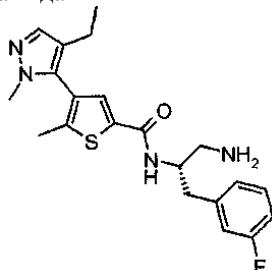
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (233 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (95 мкл, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (165 мг, 0,32 ммоль, выход 75%): ЖХ-МС (ES) m/z = 411 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,88-3,14 (м, 4Н), 3,85 (с, 3Н), 4,37-4,50 (м, 1Н), 6,48 (д, J=1,77 Гц, 1Н), 7,09 (т, J=8,34 Гц, 1Н), 7,19 (дт, J=9,09, 4,55 Гц, 1Н), 7,29 (ddd, J=8,84, 5,68, 3,16 Гц, 1Н), 7,55 (д, J=1,52 Гц, 1Н), 8,22 (с, 3Н), 8,27 (с, 1Н), 9,32 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

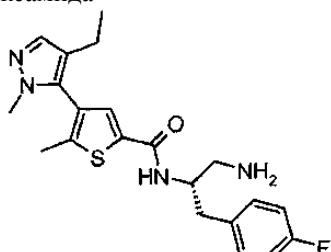
Пример 181. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 109 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (184 мг, 0,55 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона [полученный в соответствии с получением 6]: ЖХ-МС (ES) m/z = 401 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,04 (т, J=7,33 Гц, 3Н), 2,13-2,33 (м, 5Н), 2,86-3,08 (м, 4Н), 3,60 (с, 3Н), 4,27-4,43 (м, 1Н), 6,96-7,07 (м, 1Н), 7,11 (д, J=6,32 Гц, 2Н), 7,30 (с, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 8,19 (с, 3Н), 8,85 (с, 1Н).

Пример 182. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

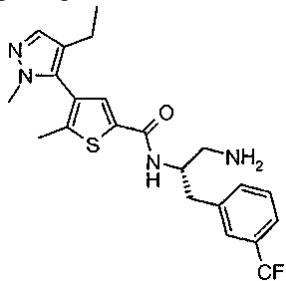


Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 109 за исключе-

нием того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (207 мг, 0,62 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона [полученный в соответствии с получением 6]: ЖХ-МС (ES) m/z = 401 ($M+H^+$),

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,04 (т, $J=7,20$ Гц, 3Н), 2,25 (с, 5Н), 2,88-3,00 (м, 4Н), 3,61 (с, 3Н), 4,25-4,40 (м, 1Н), 7,01-7,17 (м, 2Н), 7,26-7,35 (м, 2Н), 7,42 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 8,17 (с, 3Н), 8,81 (с, 1Н).

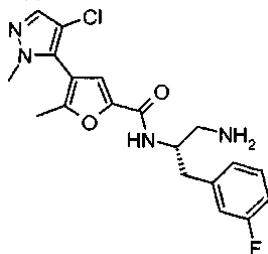
Пример 183. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-(трифторметил)фенил)метил]этил)-4-(4-этил-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



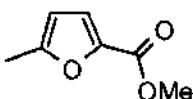
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 109 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (158 мг, 0,41 ммоль) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона [полученный в соответствии с получением 6]: ЖХ-МС (ES) m/z = 451 ($M+H^+$),

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ м.д. 1,04 (т, $J=7,33$ Гц, 3Н), 2,24 (с, 5Н), 3,03 (д, $J=6,32$ Гц, 4Н), 3,59 (с, 3Н), 4,35 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,46-7,57 (м, 2Н), 7,59 (д, $J=6,57$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 8,20 (с, 3Н), 8,88 (с, 1Н).

Пример 184. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида

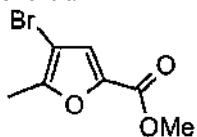


а) Метил 5-метил-2-фуранкарбоксилат



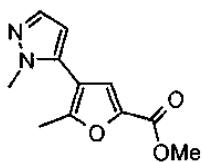
В 200-мл круглодонную колбу, снабженную холодильником, добавляли 5-метил-2-фуранкарбоновую кислоту (2,5 г, 19,82 ммоль) в метаноле (100 мл). Медленно добавляли H_2SO_4 (10,5 мл, 197 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения нейтрального pH с последующим добавлением 5н. раствора NaOH до pH 10. Добавляли CHCl_3 и органическую фазу отделяли, сушили при помощи Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, 16,3 ммоль, 82%): ЖХ-МС (ES) m/z = 141 ($M+H^+$).

б) Метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат



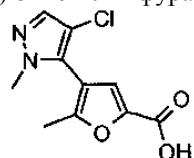
К раствору метил 5-метил-2-фуранкарбоксилата (2,33 г, 16,29 ммоль) и хлорида алюминия (3,3 г, 24,75 ммоль) в хлороформе (50 мл) при комнатной температуре добавляли Br_2 (1,1 мл, 21,35 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в 150-мл герметично закрытом трубчатом реакторе в течение 2 ч. После завершения реакции раствор охлаждали на ледяной бане, добавляли H_2O и реакционную смесь распределяли между $\text{CHCl}_3/\text{H}_2\text{O}$. Органический слой промывали при помощи NaHCO_3 и затем $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органический слой сушили при помощи Na_2SO_4 , концентрировали, адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-20% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) с получением указанного в заголовке соединения (2,13 г, 9,72 ммоль, 60%): ЖХ-МС (ES) m/z = 221 ($M+H^+$).

с) Метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



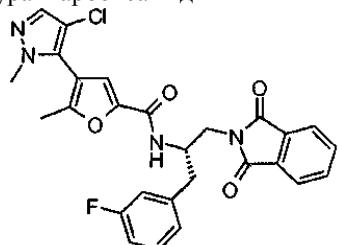
В 5-мл герметично закрытую реакционную колбу добавляли метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат (1,13 г, 5,16 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,31 г, 6,30 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 7], K₃PO₄ (3,87 г, 18,23 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (153 мг, 0,17 ммоль) и P(OMe)₃ (32 мкл, 0,27 ммоль) в 1,4-диоксане (23 мл). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и распределяли между CHCl₃/H₂O. Органический слой отделяли, сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (967 мг, 4,39 ммоль, 85%): ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

d) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновая кислота



NCS (709 мг, 5,31 ммоль) добавляли по порциям в 150-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат (967 мг, 4,39 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (20 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. Затем добавляли бн. раствор NaOH (20 мл, 120 ммоль) и смесь перемешивали при 70°C еще в течение 2 ч. Смесь распределяли между CHCl₃ и H₂O и pH водной фазы доводили до ~3 бн. раствором HCl. Органический слой отделяли, сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г, 4,41 ммоль, колич.), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 241 (M+H)⁺.

e) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-[(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил]этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновую кислоту (244 мг, 0,95 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (320 мг, 0,95 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил]-3-фтор-L-фенилаланин (5,0 г, 17,8 ммоль) вместо N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил]-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (533 мг, 1,14 ммоль) в хлороформе (9 мл). Добавляли DIEA (830 мкл, 4,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (242 мг, 0,465 ммоль, 49%): ЖХ-МС (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

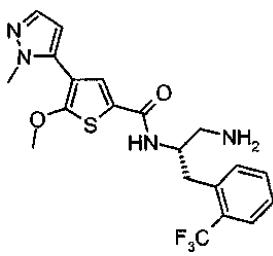
f) N-[(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-[(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил]этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамид (238 мг, 0,46 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3,6 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (100 мкл, 3,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

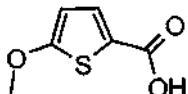
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (157 мг, 0,32 ммоль, выход 71%): ЖХ-МС (ES) m/z = 391 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,31 (с, 3H), 2,91-3,03 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 4,36-4,49 (м, 1H), 7,03 (т, J=7,71 Гц, 1H), 7,07-7,14 (м, 2H), 7,29-7,37 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 8,14 (с, 3H), 8,65 (д, J=8,59 Гц, 1H).

Пример 185. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил)-5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

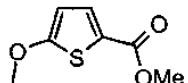


a) 5-(Метилокси)-2-тиофенкарбоновая кислота



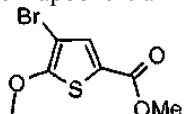
2-(Метилокси)тиофен (1,01 г, 8,85 ммоль) добавляли медленно в течение 15 мин в 100-мл круглодонную колбу, содержащую 2,5M nBuLi в гексане (3,8 мл, 9,50 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (40 мл) при -78°C. После нагревания до комнатной температуры и перемешивания в течение 2 ч смесь охлаждали до -35°C и добавляли измельченный твердый CO₂. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч, охлаждали на ледяной бане и гасили при помощи NH₄Cl (насыщ.). Охлажденную реакционную смесь распределяли между CHCl₃/H₂O, водный слой подкисляли бн. раствором HCl. Отделенный органический слой сушили при помощи Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 8,05 ммоль, 91%), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 159 (M+H)⁺.

b) Метил 5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксилат



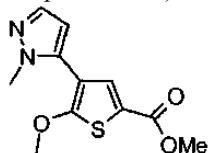
В 200-мл круглодонную колбу, снабженную холодильником, медленно добавляли 5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновую кислоту (1,3 г, 8,22 ммоль) в метаноле (40 мл), H₂SO₄ (5 мл, 94 ммоль) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до достижения нейтрального pH с последующим добавлением 5н. раствора NaOH до pH 10. Смесь распределяли между H₂O/CHCl₃ и органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄. Раствор адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (5-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (827 мг, 4,56 ммоль, 56%): ЖХ-МС (ES) m/z = 173 (M+H)⁺.

c) Метил 4-бром-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксилат



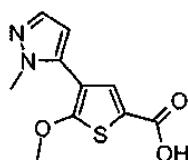
NBS (903 мг, 5,07 ммоль) добавляли по порциям в 5-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксилат (0,73 г, 4,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (20 мл), при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество NBS (249 мг) и по прошествии 1 ч при комнатной температуре продукт распределяли между CHCl₃ и H₂O. Органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-25% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (825 мг, 3,19 ммоль, 75%): ЖХ-МС (ES) m/z = 252 (M+H)⁺.

d) Метил 5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



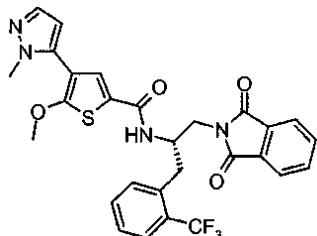
В 350-мл герметично закрытую реакционную колбу добавляли метил 4-бром-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксилат (772 мг, 3,07 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (773 мг, 3,72 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 7], K₂CO₃ (1,419 г, 10,27 ммоль) и Pd(Pt-Bu₃)₂ (103 мг, 0,20 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Смесь распределяли между CHCl₃/H₂O и водный слой подкисляли бн. раствором HCl. Отделенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и упаривали. Полученное вещество адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (967 мг, 4,39 ммоль, 85%): ЖХ-МС (ES) m/z = 253 (M+H)⁺.

e) 5-(Метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксилат (203 мг, 0,805 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл). Медленно добавляли бн. раствор NaOH (4 мл, 24,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесь нейтрализовали путем добавления бн. раствора HCl и распределяли между CHCl₃ и H₂O. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (152 мг, 0,64 ммоль, 79%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 239 (M+H)⁺.

f) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновую кислоту (148 мг, 0,62 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (242 мг, 0,63 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и PyBrop (356 мг, 0,76 ммоль) в хлороформе (6 мл). Добавляли DIEA (550 мкл, 3,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (303 мг, 0,51 ммоль, 82%): ЖХ-МС (ES) m/z = 569 (M+H)⁺.

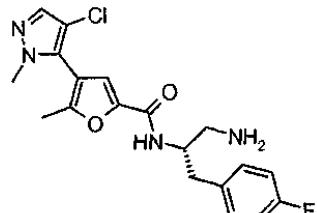
g) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид (303 мг, 0,51 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (110 мкл, 3,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

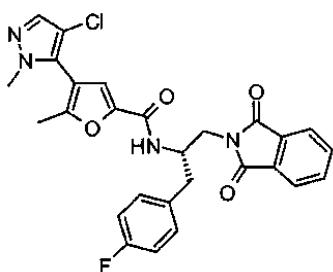
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (122 мг, 0,23 ммоль, выход 45%): ЖХ-МС (ES) m/z = 439 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,93-3,02 (м, 1H), 3,03-3,14 (м, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,98 (с, 3H), 4,41-4,53 (м, 1H), 6,32 (с, 1H), 7,38-7,49 (м, 2H), 7,52-7,63 (м, 2H), 7,68 (д, J=7,58 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,17 (с, 3H), 8,93 (д, J=8,84 Гц, 1H).

Пример 186. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида



a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{(4-фторфенил)метил}этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновую кислоту (248 мг, 0,97 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 184], 2-[*(2S)*-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (321 мг, 0,96 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВгор (557 мг, 1,19 ммоль) в хлороформе (9,5 мл). Добавляли DIEA (840 мкЛ, 4,81 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (167 мг, 0,26 ммоль, 67%): ЖХ-МС (ES) m/z = 521 (M+H)⁺.

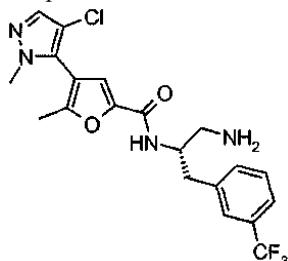
b) N-((1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид (144 мг, 0,27 ммоль) в тетрагидрофuranе (ТГФ) (2,5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (60 мкЛ, 1,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

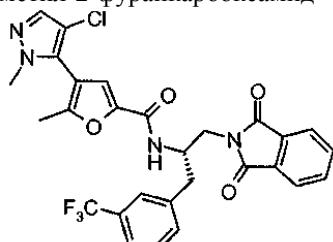
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (100 мг, 0,21 ммоль, выход 74%): ЖХ-МС (ES) m/z = 391 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,31 (с, 3Н), 2,83-2,93 (м, 2Н), 2,94-3,04 (м, 2Н), 3,73 (с, 3Н), 4,32-4,44 (м, 1Н), 7,12 (т, J=8,59 Гц, 2Н), 7,25-7,33 (м, 2Н), 7,35 (с, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 8,07 (с, 3Н), 8,57 (д, J=8,59 Гц, 1Н).

Пример 187. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-трифторметил)фенил]метил)этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида



a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-трифторметил)фенил]метил)этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновую кислоту (230 мг, 0,90 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 184], 2-{{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (348 мг, 0,90 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВгор (502 мг, 1,07 ммоль) в хлороформе (8,5 мл). Добавляли DIEA (790 мкЛ, 4,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения

(247 мг, 0,43 ммоль, 48%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 571 (M+H)^+$.

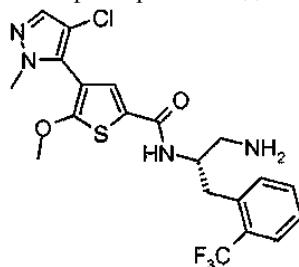
b) N-((1S)-2-Амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид (247 мг, 0,433 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (95 мкл, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$).

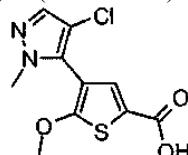
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (206 мг, 0,38 ммоль, выход 88%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 441 (M+H)^+$,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,30 (с, 3Н), 2,97-3,08 (м, 4Н), 3,71 (с, 3Н), 4,35-4,49 (м, 1Н), 7,36 (с, 1Н), 7,54 (дт, J=19,20, 7,20 Гц, 3Н), 7,62-7,68 (м, 2Н), 8,14 (с, 3Н), 8,65 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

Пример 188. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамида



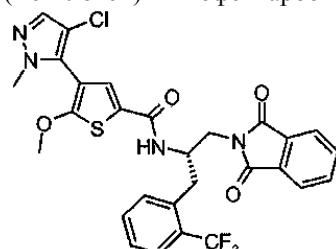
a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновая кислота



NCS (382 мг, 2,80 ммоль) добавляли по порциям в 50-мл герметично закрытый трубчатый реактор, содержащий метил 5-(метилокси)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (642 мг, 2,54 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 185] в тетрагидрофуране (ТГФ) (12 мл), при комнатной температуре. Смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли бн. раствор NaOH (10 мл, 60,0 ммоль) и смесь перемешивали еще в течение 3 ч при 70°C. Смесь распределяли между CHCl_3 и H_2O и водный слой подкисляли бн. раствором HCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (759 мг, 2,51 ммоль, 98%), которое использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 273 (M+H)^+$.

b) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновую кислоту (85 мг, 0,31 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (119 мг, 0,31 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и PyBrop (180 мг, 0,384 ммоль) в хлороформе (3,5 мл). Добавляли DIEA (270 мкл, 1,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диокside кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 0,14 ммоль, 45%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 603 (M+H)^+$.

c) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид.

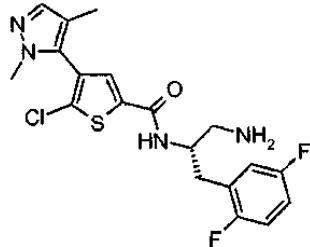
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-2-тиофенкар-

боксамид (94 мг, 0,16 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (35 мкл, 1,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

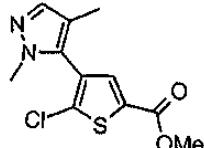
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2М HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,05 ммоль, выход 31%): ЖХ-МС (ES) m/z = 473 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,93-3,14 (м, 4H), 3,73 (с, 3H), 4,00 (с, 3H), 4,41-4,54 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,45 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=14,59, 7,58, 7,39 Гц, 2H), 7,62-7,65 (м, 1H), 7,69 (д, J=7,83 Гц, 1H), 7,82-7,89 (м, 1H), 8,12 (с, 3H), 8,80 (д, J=9,09 Гц, 1H).

Пример 189. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

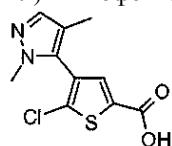


а) Метил 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



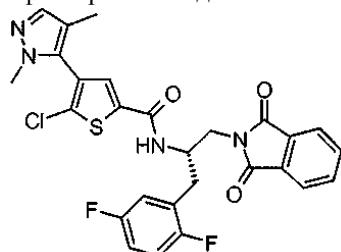
В 350-мл герметично закрытую реакционную колбу добавляли метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилат (409 мг, 1,60 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 95], 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (388 мг, 1,75 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 17], K₂CO₃ (676 мг, 4,89 ммоль) и Pd[P(C₄H₉)₃] (32 мг, 0,06 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь распределяли между CHCl₃/H₂O и pH водного слоя доводили до ~3 бн. раствором HCl. Отделенный органический слой сушили при помощи Na₂SO₄, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-65% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, 0,39 ммоль, %); ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

б) 5-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



В 100-мл круглодонную колбу добавляли метил 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (106 мг, 0,39 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (2 мл). Медленно добавляли 6н. раствор NaOH (2 мл, 12,00 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, распределяли между CHCl₃ и H₂O и pH водного слоя доводили до ~3 добавлением бн. раствора HCl. Слои разделяли, органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением желаемого соединения (96 мг, 0,37 ммоль, 95%); ЖХ-МС (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

с) 5-Хлор-N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (96 мг, 0,37 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(2,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (125 мг, 0,40 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 18 за

исключением того, что использовали 2,5-дифтор-L-фенилаланин (3,02 г, 15,0 ммоль) вместо 2,6-дифтор-L-фенилаланина] и РуВрор (225 мг, 0,48 ммоль) в хлороформе (4 мл). Добавляли DIEA (330 мкл, 1,89 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (98 мг, 0,13 ммоль, 34%): ЖХ-МС (ES) m/z = 535 ($M+H$)⁺.

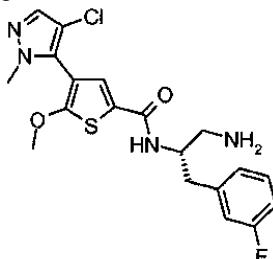
d) N-{(1S)-2-Амино-1-[(2,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-N-{(1S)-2-(2,5-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (98 мг, 0,18 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (40 мкл, 1,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

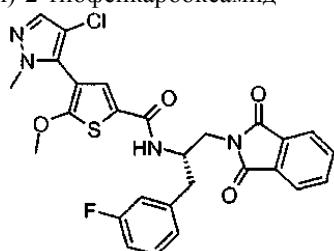
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (52 мг, 0,10 ммоль, выход 56%): ЖХ-МС (ES) m/z = 425 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 1,94 (с, 3Н), 2,87-3,09 (м, 4Н), 3,69 (с, 3Н), 4,42 (д, J=6,32 Гц, 1Н), 7,10 (ддд, J=12,00, 8,34, 3,41 Гц, 1Н), 7,20 (тд, J=9,16, 4,67 Гц, 1Н), 7,27 (ддд, J=8,97, 5,56, 3,16 Гц, 1Н), 7,39 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 8,13 (с, 3Н), 9,13 (д, J=8,84 Гц, 1Н).

Пример 190. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамида



a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновую кислоту (220 мг, 0,81 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 188], 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (281 мг, 0,84 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-3-фтор-L-фенилаланин (5,03 г, 17,8 ммоль) вместо N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуВрор (472 мг, 1,0 ммоль) в хлороформе (8 мл). Добавляли DIEA (710 мкл, 4,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (281 мг, 0,51 ммоль, 63%): ЖХ-МС (ES) m/z = 553 ($M+H$)⁺.

b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид.

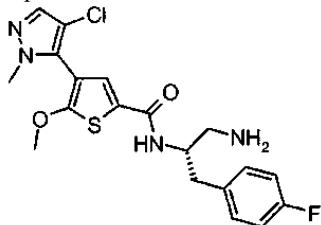
В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид (281 мг, 0,51 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4,5 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (120 мкл, 3,82 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (145 мг, 0,28

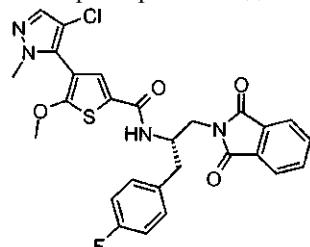
ммоль, выход 55%): ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,86-3,04 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,31-4,41 (м, 1H), 7,00-7,07 (м, 1H), 7,11 (д, J=7,58 Гц, 2H), 7,28-7,36 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 1,13-1,1% (м, 1H), 7,98 (с, 3H), 8,54 (с, 1H).

Пример 191. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамида



а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновую кислоту (208 мг, 0,76 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 188], 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (257 мг, 0,77 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-4-фтор-L-фенилаланин (4,95 г, 17,5 ммоль) вместо N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и PyBrop (435 мг, 0,93 ммоль) в хлороформе (7,6 мл). Добавляли DIEA (670 мкл, 3,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 0,43 ммоль, 56%): ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

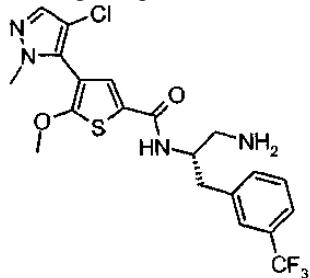
б) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид (238 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (4 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (95 мкл, 3,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

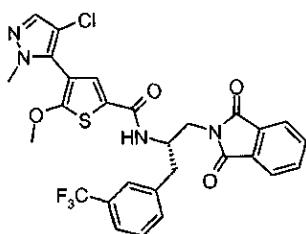
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (113 мг, 0,22 ммоль, выход 50%): ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2,82-2,92 (м, 2H), 2,93-3,03 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,26-4,37 (м, 1H), 7,11 (т, J=8,46 Гц, 2H), 7,26-7,32 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,69-7,84 (м, 1H), 7,95 (с, 3H), 8,45-8,52 (м, 1H).

Пример 192. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамида



а) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид



В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоновую кислоту (210 мг, 0,77 ммоль) [полученную в соответствии с процедурой примера 188], 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (294 мг, 0,764 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6 за исключением того, что использовали N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил]-3-(трифторметил)-L-фенилаланин (4,98 г, 15,0 ммоль) вместо N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил]-2-(трифторметил)-L-фенилаланина] и РуBgor (442 мг, 0,94 ммоль) в хлороформе (7,6 мл). Добавляли DIEA (670 мкл, 3,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на диоксиде кремния и очищали при помощи колоночной хроматографии (25-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (238 мг, 0,43 ммоль, 56%): ЖХ-МС (ES) m/z = 603 ($M+H^+$).

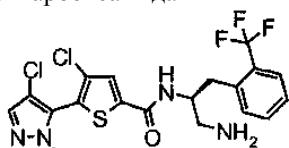
b) N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид.

В 50-мл круглодонную колбу добавляли 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-(метилокси)-2-тиофенкарбоксамид (203 мг, 0,34 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (3 мл) и метаноле (1 мл). Добавляли гидразин (80 мкл, 2,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи колоночной хроматографии (90:10:1 CHCl₃/MeOH/NH₄OH).

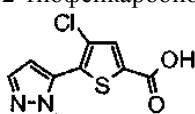
Нейтральное соединение растворяли в MeOH (2 мл), обрабатывали избыточным количеством 2M HCl в Et₂O и концентрировали с получением HCl соли указанного в заголовке соединения (86 мг, 0,15 ммоль, выход 44%): ЖХ-МС (ES) m/z = 473 ($M+H^+$),

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 2,92-3,08 (м, 4H), 3,70 (с, 3H), 4,01 (с, 3H), 4,30-4,42 (м, 1H), 7,50-7,60 (м, 3H), 7,61-7,66 (м, 2H), 7,73-7,81 (м, 1H), 8,00 (с, 3H), 8,52-8,68 (м, 1H).

Пример 193. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

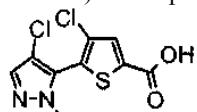


a) 4-Хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



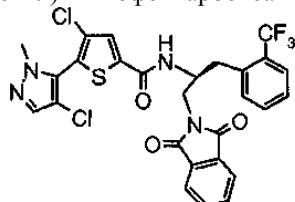
К раствору 5-бром-4-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (482 мг, 2 ммоль) в диоксане/H₂O (4:1, 10 мл) добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцендихлорпallадий(II)-дихлорметан (16,3 мг, 0,02 ммоль), карбонат калия (828 мг, 6 ммоль) и 5-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (832 мг, 4 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7]. Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 20 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (100 мл) и экстрагировали при помощи ДХМ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с использованием диоксида кремния (EtOAc/гексан (0-45% градиент)) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (401,7 мг, 83%): ЖХ-МС (ES) m/z= 243 ($M+H^+$).

b) 4-Хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор 4-хлор-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (121 мг, 0,5 ммоль) и N-хлорсукцинида (67 мг, 0,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C. Через 4 ч раствор концентрировали и распределяли между ДХМ и H₂O. Водный слой экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Органические фракции объединяли, концентрировали и сушили путем азеотропной перегонки с толуолом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (136 мг, 98%): ЖХ-МС (ES) m/z = 278 ($M+H^+$).

c) 4-Хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



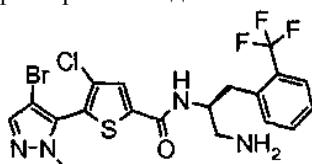
К раствору 4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (136,1 мг, 0,49 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (179 мг, 0,51 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6], длизопропилэтиламина (260 мкл, 1,5 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли РуВгр (341 мг, 0,75 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, градиент 0-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (242 мг, 82%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 607 (M+H)⁺.

d) N-((1S)-2-Амино-1- {[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамида (242 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ-МеОН (1:1, 4 мл) добавляли гидразин (75 мкл, 2,42 ммоль). Через 12 ч раствор концентрировали. Полученный остаток распределяли между ДХМ и H₂O. Органические слои промывали три раза водой и подкисляли до pH ~1 с использованием бн. водного раствора HCl. Полученную смесь экстрагировали водой. Водные фракции объединяли и концентрировали с получением ди-HCl соли желаемого продукта в виде светло-желтого твердого вещества (77 мг, 40%): ЖХМС (ES) m/z = 477 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3,08-3,11 (м, 4Н), 3,75 (с, 3Н), 4,50 (ушир.с, 1Н), 7,45 (т, J=6,95 Гц, 1Н), 7,55-7,63 (м, 2Н), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 8,02-8,10 (м, 3Н), 8,12 (с, 1Н), 9,12 (д, J=9,09 Гц, 1Н).

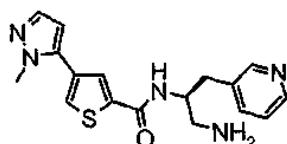
Пример 194. Получение N-((1S)-2-амино-1- {[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-хлор-5-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 193 за исключением того, что использовали N-бромсукцинимид (89 мг, 0,5 ммоль) вместо N-хлорсукцинимида: ЖХМС (ES) m/z = 522 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 3,0-3,13 (м, 4Н), 3,76 (с, 3Н), 4,50 (ушир.с, 1Н), 7,46 (д, J=7,58 Гц, 1Н), 7,55-7,66 (м, 2Н), 7,71 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 8,04 (ушир.с, 4Н).

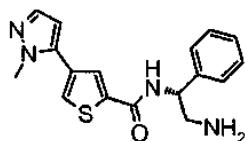
Пример 195. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(3-пиридинилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 6 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (62 мг, 0,3 ммоль) вместо 5-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-(3-пиридинил)пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-НCl (84 мг, 0,3 ммоль) [полученный в соответствии с получением 19] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона-НCl: ЖХ-МС (ES) m/z = 342 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,17 (дд, J=13,89, 10,86 Гц, 1Н), 3,33-3,36 (м, 2Н), 3,36-3,44 (м, 1Н), 3,96 (с, 3Н), 4,70 (дд, J=14,02, 6,19 Гц, 1Н), 6,47 (с, 1Н), 7,51 (с, 1Н), 7,88 (д, J=1,26 Гц, 1Н), 7,94 (с, 1Н), 8,02 (т, J=6,32 Гц, 1Н), 8,61 (д, J=7,83 Гц, 1Н), 8,76 (ушир.с, 1Н), 8,89 (ушир.с, 1Н).

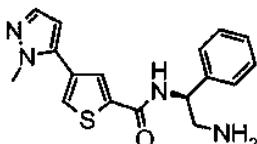
Пример 196. Получение N-[(R)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (83 мг, 0,4 ммоль) вместо 4,5-дигалоген-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил [(2R)-2-амино-2-фенилэтил]карбамат (94 мг, 0,4 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 327 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,44 (д, J=4,29 Гц, 1H), 3,63 (широкое, 1H), 4,18 (с, 3H), 5,47 (дд, J=10,36, 4,55 Гц, 1H), 6,88 (д, J=2,78 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,33 Гц, 2H), 7,55 (д, J=7,83 Гц, 2H), 8,08 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,26 Гц, 1H), 8,42 (д, J=1,26 Гц, 1H).

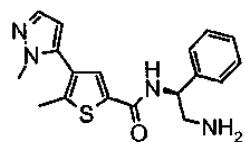
Пример 197. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



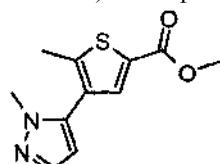
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 20 за исключением того, что использовали 4-бром-2-тиофенкарбоновую кислоту (83 мг, 0,4 ммоль) вместо 4,5-дигалоген-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамат (94 мг, 0,4 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 327 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,44 (д, J=2,78 Гц, 1H), 3,60 (широкое, 1H), 4,06 (широкое, 3H), 5,47 (дд, J=10,36, 4,29 Гц, 1H), 6,70 (широкое, 1H), 7,38 (д, J=6,82 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,20 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,58 Гц, 2H), 7,79 (широкое, 1H), 8,04 (широкое, 1H), 8,32 (широкое, 1H).

Пример 198. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

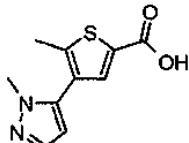


а) Метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Раствор метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилата (2 г, 8,51 ммоль) [полученный в получении 10], карбонат калия (5,88 г, 42,5 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (2,12 г, 10,21 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис(три-трет-бутилfosфин)палладия(0) (0,22 г, 0,43 ммоль) в 1,4-диоксане (35 мл) и H₂O (7 мл) перемешивали при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Реакционную смесь затем распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 25% EtOAc в гексане) с получением метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата. Этую реакцию осуществляли несколькими партиями (1 г, 3 × 2 г), которые объединяли для обработки и очистки, с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, объединенный выход 78%) в виде вязкого желтого масла: ЖХ-МС (ES) m/e = 236 (M+H)⁺.

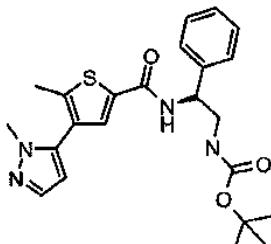
б) 5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (94 мг, 0,4 ммоль) в 6Н гидроксиде натрия (0,67 мл, 4 ммоль) и тетрагидрофуране (4 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-

ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~3 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением желаемого продукта (67 мг, 0,3 ммоль, выход 75%) в виде желтого масла: ЖХ-МС (ES) m/e = 223 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

с) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-2-фенилэтил]карбамат



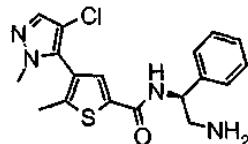
К раствору 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновой кислоты (67 мг, 0,3 ммоль), 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата (71 мг, 0,3 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] и дизопропиэтиламин (0,16 мл, 0,9 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторfosfat бром-трис-пирролидино-fosfonия (210 мг, 0,45 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H_2O -ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (87 мг, 0,2 ммоль, выход 65%) в виде желтого пенистого вещества: ЖХ-МС (ES) m/e = 441 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

д) N-[(1S)-2-Амино-1-фенилэтил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамида.

К раствору 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-2-фенилэтил]карбамата (87 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 ч. Раствор экстрагировали водой три раза. Водные фракции объединяли и концентрировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (26 мг, 0,06 ммоль, 32%): ЖХ-МС (ES) m/z = 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,49 (ушир.с, 3H), 3,43 (д, J=4,80 Гц, 1H), 3,55 (д, J=10,36 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 5,41-5,43 (м, 1H), 6,66 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,38 (д, J=7,07 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,33 Гц, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,94-8,02 (м, 2H).

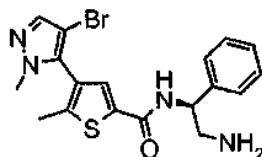
Пример 199. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиоференкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 24 за исключением того, что использовали 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновую кислоту (89 мг, 0,4 ммоль) [полученный в соответствии с примером 198] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновой кислоты и использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (94 мг, 0,4 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 375 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,38-2,41 (м, 1H), 3,38 (д, J=1,52 Гц, 1H), 3,49 (д, J=10,86 Гц, 1H), 3,73 (ушир.с, 3H), 5,41 (д, J=3,54 Гц, 1H), 7,30-7,50 (м, 5H), 7,54-7,62 (м, 1H), 7,81 (ушир.с, 1H).

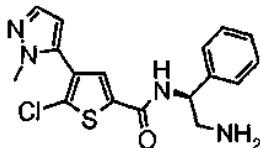
Пример 200. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиоференкарбоксамида



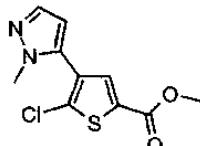
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 24 за исключением того, что использовали 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновую кислоту (168 мг, 0,5 ммоль) [полученный в соответствии с примером 198] вместо 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоновой кислоты, использовали N-бромсукцинимид (88,5 мг, 0,5 ммоль) вместо N-хлорсукцинимида и использовали 1,1-диметилэтил (2-амино-3-фенилпропил)карбамат (71 мг, 0,3 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил (3-амино-4-фенилбутил)карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 341 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,39 (д, J=4,04 Гц, 3Н), 3,42 (ущир.с, 1Н), 3,55 (ущир.с, 1Н), 3,75-3,78 (м, 3Н), 5,45 (м, 1Н), 7,37 (д, J=7,07 Гц, 1Н), 7,40-7,46 (м, 2Н), 7,49 (ущир.с, 2Н), 7,59-7,68 (м, 1Н), 7,80-7,88 (м, 1Н).

Пример 201. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

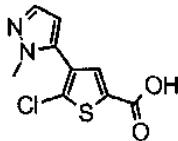


a) Метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



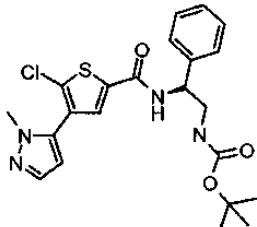
Раствор метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата (2,56 г, 10,00 ммоль) [полученный в соответствии с примером 95], 5-(5,5-диметил)-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразола (3,88 г, 20,0 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7], карбоната калия (4,15 г, 30,0 ммоль) и комплекса 1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцендихлорпалладий(II)-дихлорметан (0,073 г, 0,1 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) и воде (3,00 мл) нагревали при 80°C в герметично закрытой пробирке. Через 3 ч добавляли следующую партию комплекса 5-(5,5-диметил)-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-1-метил-1Н-пиразол (1,94 г, 10,0 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилfosфино)ферроцендихлорпалладий(II)-дихлорметан (0,073 г, 0,1 ммоль). Через 2 ч смесь концентрировали и очищали при помощи силикагеля, элюируя смесью 0-35% этилацетат/гексан, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,74 г, 3,35 ммоль, 34%). ЖХ-МС (ES) m/z = 257 (M+H)⁺.

b) 5-Хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (304 мг, 1,18 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (2 мл, 12 ммоль) и тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~3 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением желаемого продукта (276 мг, 1,14 ммоль, выход 96%) в виде желтого масла: ЖХ-МС (ES) m/e = 244 (M+H)⁺.

c) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамат



К раствору 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (60 мг, 0,25 ммоль), 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата (58 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] и дизопропилэтамина (0,12 мл, 0,75 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (190 мг, 0,41 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 0,20 ммоль, выход 79%) в виде бесцветного масла: ЖХ-МС (ES) m/e = 461 (M+H)⁺.

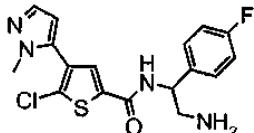
d) N-[(1S)-2-Амино-1-фенилэтил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамата (90 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Через 15 ч раствор экстрагировали водой три раза. Водные фракции объединяли и кон-

центрировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (63 мг, 0,14 ммоль, 74%): ЖХ-МС (ES) m/z = 361 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,41 (дд, J=13,01, 4,17 Гц, 1H), 3,63 (д, J=10,86 Гц, 1H), 4,08 (с, 3H), 5,45 (дд, J=10,48, 4,17 Гц, 1H), 6,87 (д, J=2,27 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,33 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,33 Гц, 2H), 7,54 (д, J=7,07 Гц, 2H), 8,14 (д, J=2,27 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H).

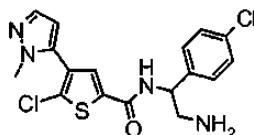
Пример 202. Получение N-[2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 201 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамат (63 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 379 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,40 (дд, J=13,01, 4,42 Гц, 1H), 3,66 (д, J=2,02 Гц, 1H), 4,03-4,15 (м, 3H), 5,46 (дд, J=10,36, 4,29 Гц, 1H), 6,84 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,15 (т, J=8,72 Гц, 2H), 7,60 (дд, J=8,59, 5,05 Гц, 2H), 8,10 (д, J=2,53 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H).

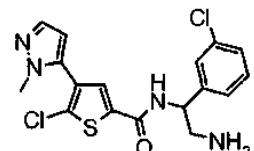
Пример 203. Получение N-[2-амино-1-(4-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 201 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-хлорфенил)этил]карбамат (45 мг, 0,17 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 396 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,40 (д, J=4,55 Гц, 1H), 3,58 (д, J=10,36 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 5,41 (д, J=4,55 Гц, 1H), 6,71 (с, 1H), 7,43 (дт, J=4,74, 2,31 Гц, 2H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,92 (ущир.с, 1H), 8,13 (с, 1H).

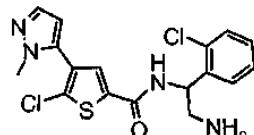
Пример 204. Получение N-[2-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 201 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(3-хлорфенил)этил]карбамат (67 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 396 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,41 (дд, J=12,76, 4,93 Гц, 5H), 3,36-3,47 (м, 3H), 3,63 (с, 2H), 3,59 (д, J=10,61 Гц, 6H), 3,95 (с, 9H), 4,02 (д, J=3,03 Гц, 15H), 5,41 (дд, J=9,09, 3,79 Гц, 8H), 6,67 (д, J=2,27 Гц, 3H), 6,78 (ущир.с, 4H), 7,33-7,49 (м, 23H), 7,56 (ущир.с, 7H), 8,06 (ущир.с, 8H), 8,16 (д, J=16, 93 Гц, 6H).

Пример 205. Получение N-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

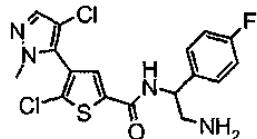


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 201 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(2-хлорфенил)этил]карбамат (67 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 396 (M+H)⁺,

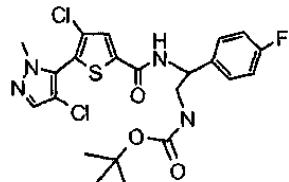
¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ м.д. 3,39 (ущир.с, 1H), 3,56 (д, J=10,86 Гц, 1H), 4,05 (д, J=3,03 Гц, 3H), 5,87 (дд, J=10,74, 3,41 Гц, 1H), 6,81 (ущир.с, 1H), 7,39 (ущир.с, 2H), 7,50 (д, J=6,57 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,07 Гц, 1H), 8,04 (ущир.с, 1H), 8,26 (ущир.с, 1H).

Пример 206. Получение N-[2-амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-

ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил [2-({[4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-2-(4-фторфенил)этил]карбамат



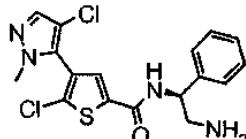
К раствору 4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (67 мг, 0,24 ммоль) [полученной в соответствии с примером 193], 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата (61 мг, 0,24 ммоль) [полученного в соответствии с процедурой получения 16], дизопропилэтамина (126 мкЛ, 0,72 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли РуВроП (168 мг, 0,36 ммоль) одной порцией. Через 1 ч реакционную смесь распределяли между H₂O/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, градиент 0-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (93 мг, 0,18 ммоль, 76%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 514 (M+H)⁺.

b) N-[2-Амино-1-(4-фторфенил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 1,1-диметилэтил [2-({[4-хлор-5-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил} амино)-2-(4-фторфенил)этил]карбамата (90 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,43 мл, 1,75 ммоль). Через 15 ч раствор экстрагировали водой три раза. Водные фракции объединяли и концентрировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (39,6 мг, 0,09 ммоль, 52%): ЖХ-МС (ES) m/z = 414 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,42 (д, J=2,78 Гц, 1H), 3,56 (широкое, 1H), 3,79 (с, 3H), 5,43 (дд, J=10,23, 4,67 Гц, 1H), 7,11-7,22 (м, 2H), 7,49-7,57 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,93 (широкое, 1H).

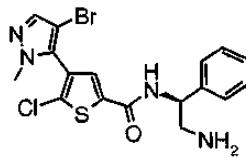
Пример 207. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



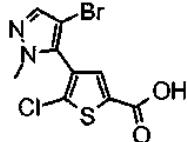
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 206 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамат (57 мг, 0,24 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] вместо 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 396 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,42 (широкое, 1H), 3,57 (д, J=11,12 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 5,44 (дд, J=10,36, 4,29 Гц, 1H), 7,37 (д, J=2,53 Гц, 1H), 7,40-7,47 (м, 2H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,95 (широкое, 1H).

Пример 208. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамида



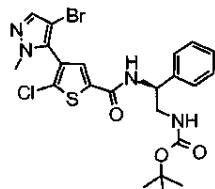
a) 4-(4-Бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновая кислота



К раствору метил 5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,169 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой примера 193] в ТГФ (10 мл) добавляли N-бромууксусный имид

(212 мг, 1,19 ммоль). Смесь герметично закрывали и нагревали при 70°C. Через 2 ч добавляли раствор 6н. раствора NaOH (2,0 мл, 6,0М, 11,84 ммоль) одной порцией. Полученную смесь перемешивали еще в течение 2 ч и распределяли между ДХМ-Н₂O. pH водной фазы доводили до ~3 и экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (105 мг, 28%): ЖХ-МС (ES) m/z = 322 (M+H)⁺.

б) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамат



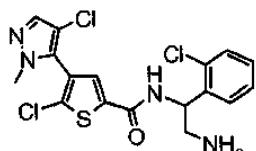
К раствору 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты (80 мг, 0,25 ммоль), 1,1-диметилэтил [(2S)-2-амино-2-фенилэтил]карбамата (59 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1], диизопропилэтамина (128 мкл, 0,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли РуВрор (168 мг, 0,36 ммоль) одной порцией. Через 3 ч реакционную смесь распределяли между Н₂О/ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, градиент 0-50% этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 0,18 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) m/z = 540 (M+H)⁺.

с) N-[(1S)-2-Амино-1-фенилэтил]-4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино-2-фенилэтил]карбамата (81 мг, 0,15 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,38 мл, 1,5 ммоль). Через 15 ч раствор экстрагировали водой три раза. Водные фракции объединяли и концентрировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (18,3 мг, 0,04 ммоль, 26%): ЖХ-МС (ES) m/z = 440 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,40 (д, J=13,89 Гц, 1Н), 3,60 (ущир.с, 1Н), 3,80 (ущир.с, 3Н), 5,38-5,50 (м, 1Н), 7,37 (д, J=7,33 Гц, 1Н), 7,43 (т, J=7,45 Гц, 2Н), 7,52 (д, J=7,58 Гц, 2Н), 7,61 (с, 1Н), 8,02 (ущир.с, 1Н).

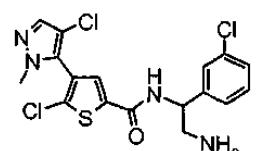
Пример 209. Получение N-[2-амино-1-(2-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 206 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(3-хлорфенил)этил]карбамат (67 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 430 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,45 (д, J=5,56 Гц, 2Н), 3,72-3,81 (м, 3Н), 5,86 (дд, J=9,22, 4,42 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=2,02 Гц, 2Н), 7,48-7,55 (м, 1Н), 7,58 (ущир.с, 2Н), 7,83 (с, 1Н).

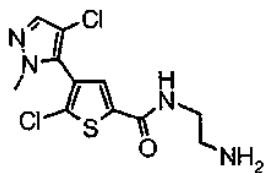
Пример 210. Получение N-[2-амино-1-(3-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 206 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(3-хлорфенил)этил]карбамат (67 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 430 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,44 (д, J=3,54 Гц, 1Н), 3,55 (д, J=10,61 Гц, 1Н), 3,80 (с, 3Н), 5,42 (дд, J=10,36, 4,29 Гц, 1Н), 7,35-7,49 (м, 3Н), 7,55 (с, 1Н), 7,59 (с, 1Н), 7,95 (д, J=14,40 Гц, 1Н).

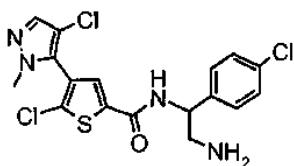
Пример 211. Получение N-(2-аминоэтил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 206 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил (2-аминоэтил)карбамат (58 мг, 0,36 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 320 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,17 (д, J=5,81 Гц, 2H), 3,66 (ушир.с, 2H), 3,78 (с, 3H), 7,60 (с, 1H), 7,66 (с, 1H).

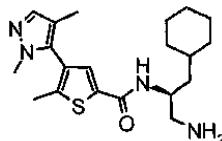
Пример 212. Получение N-[2-амино-1-(4-хлорфенил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 206 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-хлорфенил)этил]карбамат (65 мг, 0,24 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 16] вместо 1,1-диметилэтил [2-амино-2-(4-фторфенил)этил]карбамата: ЖХ-МС (ES) m/z = 431 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,43 (д, J=4,55 Гц, 1H), 3,53 (д, J=10,11 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 5,43 (дд, J=10,36, 4,55 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 2H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,94 (с, 1H).

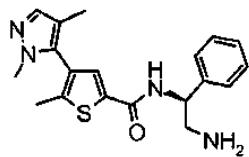
Пример 213. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



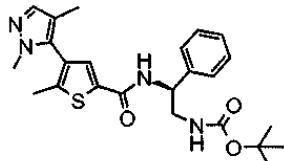
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 99 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (73 мг, 0,25 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 375 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц MeOD) δ м.д. 0,91-0,99 (м, 1H), 1,01-1,10 (м., 1H), 1,39-1,47 (м., 3H), 1,37-1,48 (м., 2H), 1,65-1,77 (м, 5H), 1,89 (ушир.с, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 3,07-3,16 (м, 2H), 3,91-3,98 (м, 3H), 4,42 (ушир.с, 1H), 7,91 (ушир.с, 1H), 8,24 (с, 1H).

Пример 214. Получение N-[(1S)-2-амино-1-фенилэтил]-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



а) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамат



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (110 мг, 0,4 ммоль) [полученной в эксперименте 99], 2-[(2S)-2-амино-4-метилпентил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (99 мг, 0,4 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 1] и дизопропилэтиламина (0,2 мл, 1,2 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидиноfosfonия (280 мг, 0,6 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические

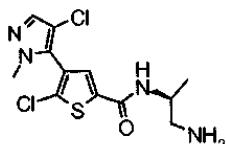
фракции сушили над Na_2SO_4 , концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30–70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг, 0,22 ммоль, выход 56%) в виде бесцветного масла: ЖХ-МС (ES) $m/e = 506 (\text{M}+\text{H})^+$.

d) N-[(1S)-2-Амино-1-фенилэтил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиенил]карбонил}амино)-2-фенилэтил]карбамата (99 мг, 0,22 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4н. раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Через 15 ч раствор экстрагировали водой три раза. Водные фракции объединяли и концентрировали с получением ди-HCl соли указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (40 мг, 0,11 ммоль, 52%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 355 (\text{M}+\text{H})^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,99-2,14 (м, 3H), 2,43 (с, 3H), 3,39 (д, $J=9,85$ Гц, 1H), 3,60 (д, $J=9,85$ Гц, 1H), 3,92 (ущир.с, 3H), 5,44 (д, $J=8,84$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=2,53$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=5,94$ Гц, 2H), 7,49-7,57 (м, 2H), 8,03 (ущир.с, 1H), 8,14 (ущир.с, 1H).

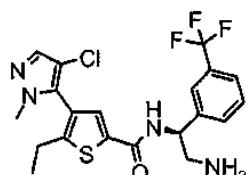
Пример 215. Получение N-[(1S)-2-амино-1-метилэтил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 106 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-аминопропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (74 мг, 0,36 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) $m/z = 333 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,37 (д, $J=6,82$ Гц, 3H), 3,11-3,14 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,38-4,40 (м, 1H), 7,60 (ущир.с, 1H), 7,83 (д, $J=2,27$ Гц, 1H).

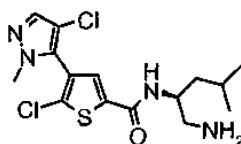
Пример 216. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[3-(трифторметил)фенил]этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 100 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (348 мг, 1,0 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) $m/z = 471 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,24 (т, $J=7,33$ Гц, 3H), 2,54 (д, $J=8,84$ Гц, 2H), 2,74 (кв., $J=7,24$ Гц, 2H), 3,05-3,16 (м, 1H), 3,26 (д, $J=4,80$ Гц, 1H), 3,66-3,79 (м, 3H), 4,54 (ущир.с, 1H), 7,47-7,56 (м, 2H), 7,57-7,76 (м, 4H).

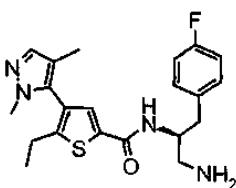
Пример 217. Получение N-[(1S)-1-(аминометил)-3-метилбутил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



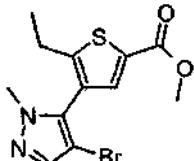
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 106 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-4-метилпентил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (99 мг, 0,4 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) $m/z = 376 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 0,99 (т, $J=6,44$ Гц, 6H), 1,42 (с, 1H), 1,63-1,80 (м, 2H), 3,04 (ущир.с, 1H), 3,14 (д, $J=3,54$ Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 4,42 (ущир.с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,84 (д, $J=6,06$ Гц, 1H).

Пример 218. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил]-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамида

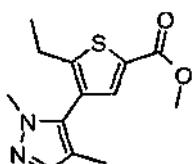


а) Метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



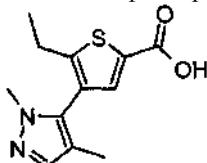
К раствору метил 5-этил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (600 мг, 2,40 ммоль) [полученный в соответствии с примером 98] в тетрагидрофуране (ТГФ) (10 мл) добавляли N-бромусукцинимид (512 мг, 2,88 ммоль). Смесь перемешивали в герметично закрытой пробирке при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и очищали при помощи силикагеля с использованием 0-5% градиента (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 330$ ($M+H$)⁺.

б) Метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилат



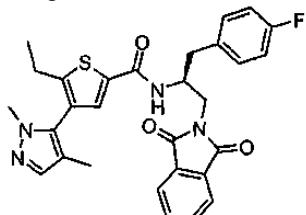
Раствор метил 4-(4-бром-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (635 мг, 1,93 ммоль), карбоната калия (1,33 г, 9,64 ммоль), PdCl₂(dpff) (141 мг, 0,19 ммоль) и trimetilborokсина (0,54 мл, 3,86 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Эту реакционную смесь концентрировали и распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (10-50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (488 мг, 96%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) $m/e = 265$ ($M+H$)⁺.

с) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксилата (488 мг, 1,85 ммоль) в 6н. гидроксиде натрия (3,08 мл, 18,5 ммоль) и тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого пенистого вещества (448 мг, 1,79 ммоль, выход 96%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) $m/e = 251$ ($M+H$)⁺.

д) 4-(1,4-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-этил-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоновой кислоты (250 мг, 1,0 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[4-(фортметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (313 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и длизопропилэтиламина (0,52 мл, 3 ммоль) в ДХМ при 25°C добавляли гексафортфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (746 мг, 1,6

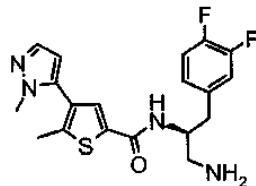
ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 25°C в течение 12 ч и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (490 мг, 0,92 ммоль, выход 92%) в виде желтого пенистого вещества: ЖХМС (ES) m/e = 531 (M+H)⁺.

е) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-этил-2-тиофенкарбоксамид.

К раствору 4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(4-фторфенил)метил]-5-этил-2-тиофенкарбоксамида (400 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (8 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,12 мл, 3,77 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 401 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 1,28 (т, J=7,58 Гц, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,75 (м, 2H), 3,02 (д, J=6,32 Гц, 2H), 3,22 (ущир.с, 2H), 3,92 (д, J=2,27 Гц, 3H), 4,53 (ущир.с, 1H), 7,02 (т, J=8,59 Гц, 2H), 7,34 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,13-8,25 (м, 1H).

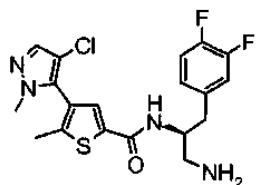
Пример 219. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 103 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (332 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 391 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,44 (с, 3H), 2,91-3,02 (м, 2H), 3,16 (д, J=10,11 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=13,14, 3,54 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 4,50 (д, J=3,54 Гц, 1H), 6,44 (д, J=2,02 Гц, 1H), 7,05-7,13 (м, 1H), 7,15-7,25 (м, 2H), 7,67-7,70 (м, 2H).

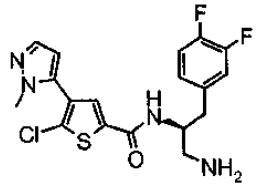
Пример 220. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 102 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (332 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 425 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,40 (с, 3H), 2,95-3,03 (м, 2H), 3,23-3,26 (м, 2H), 3,76 (ущир.с, 3H), 4,96-4,52 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,55-7,77 (м, 2H).

Пример 221. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

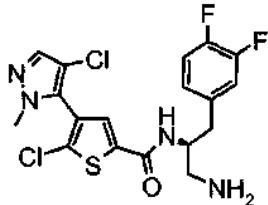


Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 104 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (332 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с

процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 411 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 3,02 (д, J=7,33 Гц, 2H), 3,24 (д, J=6,82 Гц, 2H), 4,01 (д, J=7,58 Гц, 3H), 4,52 (д, J=7,07 Гц, 1H), 6,78 (д, J=11,87 Гц, 1H), 7,08-7,21 (м, 1H), 7,26-7,28 (м, 1H), 7,94-8,08 (м, 2H).

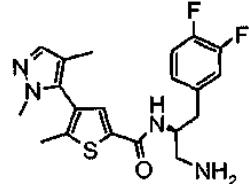
Пример 222. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 106 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (332 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 446 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,95-3,05 (м, 2H), 3,22-3,23 (м, 2H), 3,79 (с, 3H), 4,52 (ушир.с, 1H), 7,08-7,21 (м, 2H), 7,27-7,26 (м, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,83 (ушир.с, 1H).

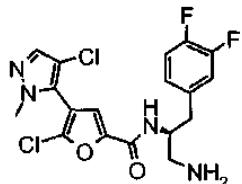
Пример 223. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



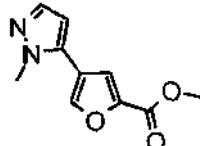
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 99 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (332 мг, 1,05 ммоль) [полученный в соответствии с получением 6] вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 405 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,09 (с, 15H), 2,42 (с, 3H), 3,04 (д, J=7,07 Гц, 2H), 3,27 (д, J=4,80 Гц, 2H), 3,88-4,01 (м, 3H), 4,54 (ушир.с, 1H), 7,08-7,21 (м, 2H), 7,29 (д, J=7,58 Гц, 1H), 7,92 (ушир.с, 1H), 8,15-8,26 (м, 1H).

Пример 224. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

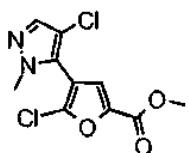


а) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



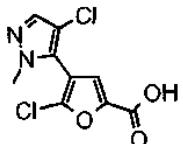
Раствор метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (470 мг, 2,29 ммоль), карбоната калия (1584 мг, 11,46 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (525 мг, 2,52 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и бис-(три-трет-бутилfosфин)палладия(0) (58,6 мг, 0,12 ммоль) в 1,4-диоксане (9,55 мл) и воде (1,9 мл) перемешивали при 80°C. Через 1 ч раствор распределяли между H₂O-ДХМ и водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (124 мг, 0,60 ммоль, выход 26%) в виде белого порошка: ЖХМС (ES) m/e = 206 (M+H)⁺.

б) Метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



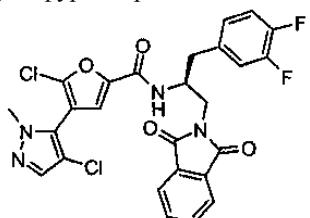
Раствор метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (412 мг, 2,0 ммоль) и N-хлорсукцинида (267 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) нагревали при 75°C в течение 30 мин. Добавляли следующую партию N-хлорсукцинида (267 мг, 2,0 ммоль). Через 1 ч смесь концентрировали и очищали с использованием силикагеля и элюируя смесью 0-55% этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (225 мг, 0,82 ммоль, выход 71%): ЖХМС (ES) m/e = 276 ($M+H^+$).

с) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



Раствор метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (224 мг, 0,82 ммоль) в бн. гидроксиде натрия (1,36 мл, 8,2 ммоль) и тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 1 ч. Полученный раствор охлаждали и затем распределяли между H₂O-ДХМ. Водную фазу доводили до pH ~4 и затем промывали несколько раз при помощи ДХМ. Объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (201 мг, 0,77 ммоль, выход 94%) в виде желтого масла: ЖХМС (ES) m/e = 262 ($M+H^+$).

д) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-фуранкарбоксамид



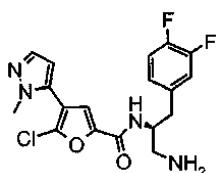
К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (200 мг, 0,77 ммоль) [полученной в соответствии с процедурой получения 6], 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (254 мг, 0,80 ммоль) и N,N-диизопропилэтамина (0,40 мл, 2,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли гексафтормосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (536 мг, 1,15 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем с использованием градиентного элюирования (0-50% этилацетата/гексан) с получением указанных в заголовке соединений в виде не совсем белого пенистого твердого вещества (304 мг, 0,54 ммоль, выход 71%): ЖХМС (ES) m/e = 560 ($M+H^+$).

е) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид.

К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-фуранкарбоксамида (304 мг, 0,54 ммоль) в метаноле (5 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,08 мл, 2,7 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 430 ($M+H^+$),

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,91-3,05 (м, 2H), 3,17-3,28 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,57 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,12 (шире с, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,58 (с, 1H).

Пример 225. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

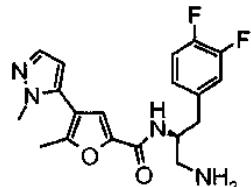


Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответ-

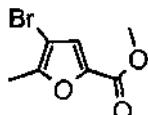
ствии с процедурой примера 127 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (147 мг, 0,46 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 395 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,90-3,06 (м, 2H), 3,18-3,24 (м, 2H), 3,98 (д, J=17,68 Гц, 3H), 4,52-4,64 (м, 1H), 6,67 (д, J=1,77 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=10,11, 8,59 Гц, 2H), 7,26 (тд, J=9,73, 2,27 Гц, 1H), 7,51 (д, J=19,96 Гц, 1H), 7,93 (широкий, 1H).

Пример 226. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида

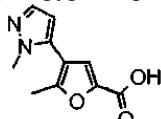


а) Метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат



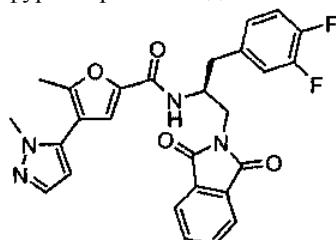
Метил 4,5-дibром-2-фуранкарбоксилат (3,7 г, 13,03 ммоль) [полученный в соответствии с примером 127] и транс-дихлорбис(трифенилfosфин)палладий(II) (0,46 г, 0,65 ммоль) объединяли в ТГФ (50 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли по каплям раствор хлорида метилцинка (11,40 мл, 22,81 ммоль) в ТГФ при комнатной температуре. После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч раствор концентрировали и очищали с использованием силикагеля и элюируя смесью 0-30% этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,45 г, 6,61 ммоль, выход 51%): ЖХ-МС (ES) m/z = 220 (M+H)⁺.

б) 5-Метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновая кислота



К раствору метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилата (500 мг, 2,28 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (950 мг, 4,57 ммоль) [полученный в соответствии с получением 7] и карбоната калия (315 мг, 2,28 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (2,0 мл) добавляли бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (117 мг, 0,23 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и через 15 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток распределяли между ДХМ и водой. Органический слой концентрировали и растворяли в тетрагидрофуране (ТГФ) (8,0 мл). Раствор обрабатывали при помощи 6н. водного раствора гидроксида натрия (3,80 мл, 22,83 ммоль) и нагревали до 75°C. Через 15 ч реакционную смесь концентрировали и распределяли между ДХМ и водой. Водный слой подкисляли до pH ~3 при помощи 2н. водного раствора HCl и экстрагировали несколько раз при помощи ДХМ. Органические фракции объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (401 мг, 1,95 ммоль, выход 85%): ЖХ-МС (ES) m/z = 207 (M+H)⁺.

с) N-{(1S)-2-[(3,4-Дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



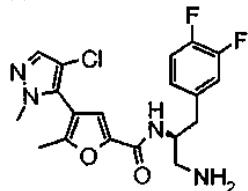
К раствору 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (200 мг, 0,97 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (322 мг, 1,02 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и N,N-диизопропилэтамина (0,51 мл, 2,91 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидино-фосфония (678 мг, 1,46 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч смесь концентрировали и очищали с использованием силикагеля и градиентного элюирования 0-50% этилацетата/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого твердого вещества (181 мг, 0,36 ммоль, выход 37%): ЖХМС (ES) m/e = 505 (M+H)⁺.

e) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид.

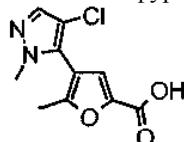
К раствору N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (176 мг, 0,35 ммоль) в метаноле (5 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,22 мл, 0,7 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 430 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,91-3,05 (м, 2H), 3,17-3,28 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 4,57 (д, J=9,60 Гц, 1H), 7,12 (широк.с, 1H), 7,18-7,28 (м, 2H), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,58 (с, 1H).

Пример 227. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида

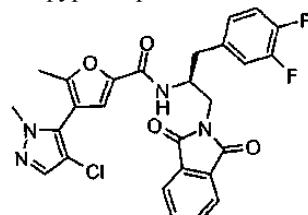


a) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновая кислота



К раствору 5-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоты (150 мг, 0,73 ммоль) [полученной в примере 126] в ТГФ (10 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (97 мг, 0,73 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 20 ч в герметично закрытой пробирке смесь распределяли между H₂O-ДХМ и pH водной фазы доводили до ~4. Водную фазу промывали несколько раз при помощи ДХМ и объединенные органические фракции сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого твердого вещества (152 мг, 0,63 ммоль, выход 87%): ЖХ-МС (ES) m/z = 241 (M+H)⁺.

b) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамид



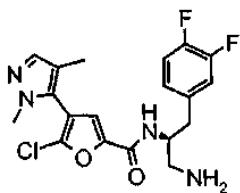
К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоновой кислоты (150 мг, 0,62 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (207 мг, 0,65 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] и N,N-диизопропилэтамина (0,33 мл, 1,87 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли гексафторфосфат бром-тристиролидино-фосфония (436 мг, 0,94 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 20 ч смесь концентрировали и очищали с использованием силикагеля и градиентного элюирования 0-50% этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого пенистого вещества (200 мг, 0,35 ммоль, выход 57%): ЖХ-МС (ES) m/z = 539 (M+H)⁺.

c) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид.

К раствору 4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-5-метил-2-фуранкарбоксамида (210 мг, 0,39 ммоль) в метаноле (5 мл) при 25°C добавляли гидразин (0,02 мл, 0,78 ммоль) по каплям. Через 12 ч раствор концентрировали, сухое вещество загружали на диоксид кремния и очищали колоночной хроматографией (5% MeOH в ДХМ (1% NH₄OH)). Свободное основание преобразовывали в HCl соль путем добавления избыточного количества 4M HCl в диоксане (1 мл) к остатку в MeOH (2 мл) с получением HCl соли указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,38 (с, 3H), 2,98 (д, J=9,35 Гц, 1H), 3,01 (д, J=5,56 Гц, 1H), 3,23 (дд, J=13,01, 8,97 Гц, 2H), 3,73-3,83 (м, 3H), 4,56 (д, J=9,35 Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,18-7,32 (м, 3H), 7,57 (с, 1H).

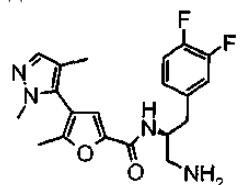
Пример 228. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 118 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (253 мг, 0,8 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 409 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,05-2,15 (м, 3H), 2,91-3,07 (м, 2H), 3,16-3,26 м, 2H), 3,91 (ущир.с, 3H), 4,57-4,59 (м, 1H), 7,09-7,31 (м, 3H), 7,51 (ущир.с, 1H), 8,07 (ущир.с, 1H).

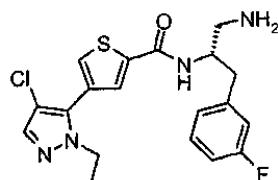
Пример 229. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамида



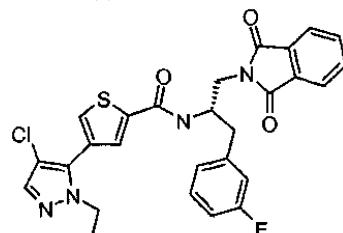
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 119 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (302 мг, 0,95 ммоль) [полученный в соответствии с процедурой получения 6] вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 389 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,04-2,15 (м, 3H), 2,35-2,47 (м, 3H), 2,99-3,02 (м, 2H), 3,18-3,24 (м, 2H), 3,86-3,96 (м, 3H), 4,56-4,62 (м, 1H), 7,16-7,26 (м, 4H), 8,07 (с, 1H).

Пример 230. N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

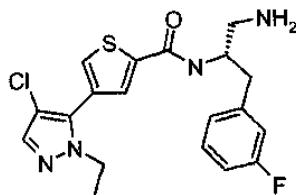


a) 4-(4-Хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (220 мг, 0,857 ммоль) [из примера 92] в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (440 мг, 0,857 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (1,5 мл, 8,59 ммоль). Через 10 мин к указанному выше раствору добавляли диамин 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (256 мг, 0,857 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,39 г, 81%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 537 (M+H)⁺.

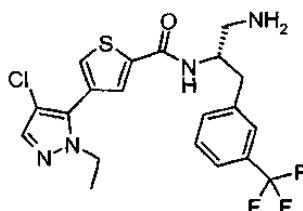
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



При комнатной температуре NH₂NH₂ (0,11 мл, 3,54 ммоль) добавляли к 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}этил}-2-тиофенкарбоксамиду (380 мг, 0,708 ммоль) в MeOH (4 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме с получением остатка, который растворяли в ДХМ (15 мл) и промывали при помощи H₂O (10 мл × 3). К указанному ДХМ раствору добавляли водный раствор HCl (12н., 2,95 мл, 35,4 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 47%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 9,18-8,8 (м, 1H), 8,28-8,08 (м, 4H), 8,04 (с, 1H), 7,27-7,43 (м, 1H), 7,08-7,24 (м, 2H), 6,91-7,08 (м, 1H), 4,4-4,34 (м, 1H), 4,14 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,15-2,80 (м, 4H) и 1,29 (т, J=7,3 Гц, 3H).

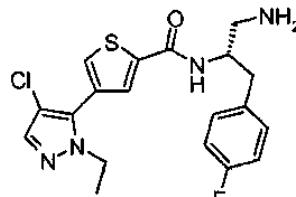
Пример 231. N-{(1S)-2-амино-1-[{3-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 230 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (339 мг, 0,97 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 457 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,92 (ущир.с, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,63-7,59 (м, 3H), 7,56-7,48 (м, 2H), 4,61-4,53 (м, 1H), 4,21-4,15 (м, 2H), 3,46-3,21 (м, 2H), 3,18-3,02 (м, 2H) и 1,35 (т, J=7,3 Гц, 3H).

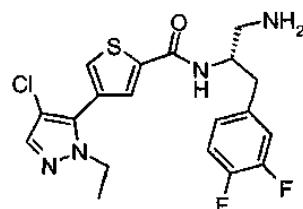
Пример 232. N-{(1S)-2-амино-1-[{4-фторфенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 230 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (584 мг, 1,95 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 407 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,93 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,85 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34-7,31 (м, 2H), 7,05-7,01 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 4,19 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,26-3,12 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H) и 1,36 (т, J=7,3 Гц, 3H).

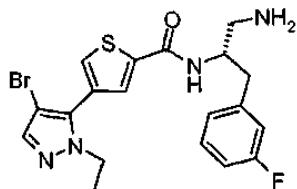
Пример 233. N-{(1S)-2-Амино-1-[{3,4-дифторфенил}метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



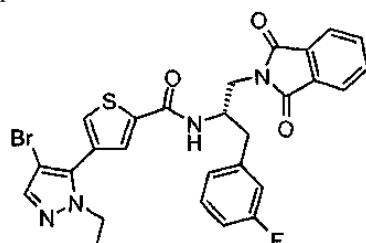
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 230 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (200 мг, 0,63 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 425(M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,88 (д, J=8,3 Гц, 1H), 8,16-8,06 (м, 4H), 7,71 (с, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,14 (кв., J=7,1 Гц, 2H), 3,08-2,87 (м, 4H) и 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Пример 234. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

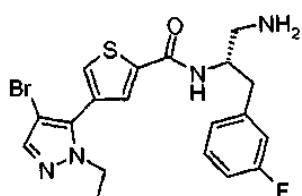


a) 4-(4-Бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 93 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (149 мг, 0,50 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 582 (M+H)⁺.

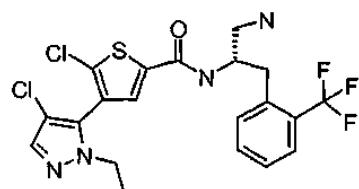
b) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



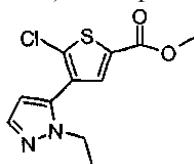
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 230(b) за исключением того, что использовали N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (240 мг, 0,41 ммоль) вместо 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида: ЖХ-МС (ES) m/z = 452 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 9,24-8,85 (м, 1H), 8,26-8,13 (м, 4H), 8,03 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 1H), 4,39 (м, 1H), 4,14 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,06-2,96 (м, 4H) и 1,28 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 235. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

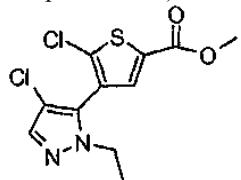


a) Метил 5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



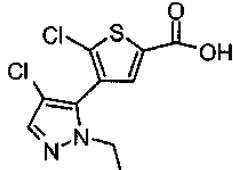
К раствору метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,17 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли Na₂CO₃ (2M, 1,76 мл, 3,52 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (86, 0,117 ммоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (313 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в герметично закрытой пробирке в атмосфере N₂. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,272 г, 82%) в виде светло-желтого сиропа: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

b) Метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



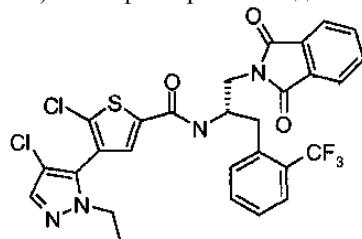
Метил 5-хлор-4-[(1Z)-1-(1-этил-2-метиленгидразино)-1-пропен-1-ил]-2-тиофенкарбоксилат (260 мг, 0,96 ммоль) и 1-хлор-2,5-пирролидиндион (154 мг, 1,15 ммоль) в ТГФ (4 мл) нагревали при 70°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч, концентрировали и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (0,281 г, 83%) в виде сиропа: ЖХ-МС (ES) m/z = 305 (M+H)⁺.

c) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



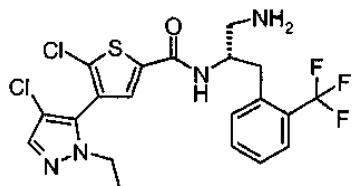
К раствору метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (260 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ/H₂O (4 мл/1 мл) добавляли KOH (478 мг, 8,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки.

d) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (-0,85 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафторметилфосфат бром-трис-пирролидиноfosfonия (PyBrOP) (477 мг, 1,02 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,744 мл, 4,26 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин к указанному выше раствору добавляли диамин 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (356 мг, 1,02 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,416 г, 79%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 621 (M+H)⁺.

e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

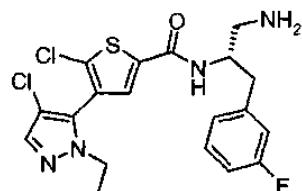


5-Хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (410 мг, 0,66 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (1,04 мл, 33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и нейтрализовали при помощи гидроксида аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания, которое растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4M в диоксане, 1,6 мл). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 42%) в виде

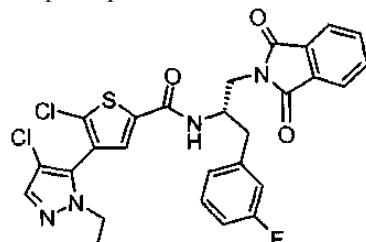
ди-HCl соли: ЖХ-МС: m/z = 491 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 9,34 (J=8,8 Гц, 1H), 8,38-8,03 (м, 3H), 7,77 (с, 1H), 7,69-7,59 (м, 2H), 7,53 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,13-4,00 (м, 2H), 3,17-2,90 (м, 4H) и 1,29 (м, 3H).

Пример 236. N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

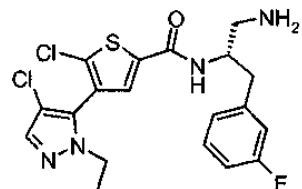


a) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (180 мг, 0,618 ммоль) [из примера 235(с)] в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,54 мл, 3,09 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин к указанному выше раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (203 мг, 0,68 ммоль) одной порцией. После перемешивания в течение 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (285 мг, 77%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 571 (M+H)⁺.

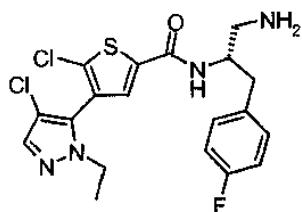
b) N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



При комнатной температуре NH₂NH₂ (0,15 мл, 4,78 ммоль) добавляли к 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамиду (280 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (15 мл) и промывали при помощи H₂O (10 мл × 3). К ДХМ раствору добавляли HCl (12н., 1,0 мл). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (17 9 мг, 67,5%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 441 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,72-7,67 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,35-7,29 (м, 1H), 7,14-7,17 (м, 2H), 7,00-6,96 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,14-3,97 (м, 2H), 3,37-3,15 (м, 2H), 3,07-2,97 (м, 2H) и 1,33 (т, J=7,1 Гц, 3H).

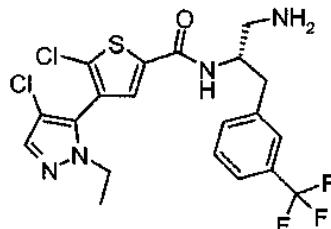
Пример 237. N-((1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение (190 мг, 70%) получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 236 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (231 мг, 0,77 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 441 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц, без калибровки химического сдвига пика растворителя MeOD) δ м.д. 6,09 (с, 1H), 6,08 (с, 1H), 5,78-5,75 (м, 2H), 5,53-5,48 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 1H), 1,49-1,38 (м, 2H) и -0,21 (т, $J=7,3$ Гц, 3H).

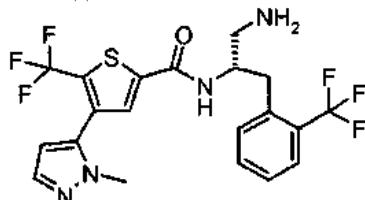
Пример 238. N-((1S)-2-амино-1-{[3-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



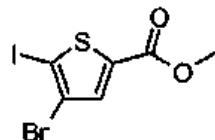
Указанное в заголовке соединение (228 мг, 58,2%) получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 236 за исключением того, что использовали 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион (156 мг, 0,45 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 491 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,66-7,49 (м, 6H), 4,60-4,47 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 2H), 3,36-3,18 (м, 2H), 3,16-3,01 (м, 2H) и 1,33 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 239. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксамид

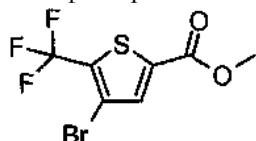


а) Метил 4-бром-5-иод-2-тиофенкарбоксилат



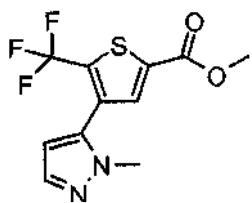
При -78°C nBuLi (2,05 мл, 5,13 ммоль) добавляли к раствору метил 4,5-дибром-2-тиофенкарбоксилата (1,4 г, 4,67 ммоль) в ТГФ (10 мл). После перемешивания смеси в течение 30 мин добавляли I₂ (1,185 г, 4,67 ммоль) в 3 мл ТГФ. После перемешивания полученного раствора при -78°C в течение 1 ч его гасили при помощи Na₂S₂O₃ при -78°C и нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали при помощи ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, 56%) в виде желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 348 ($M+H$)⁺.

б) Метил 4-бром-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксилат



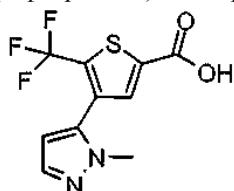
К раствору метил 4-бром-5-иод-2-тиофенкарбоксилата (500 мг, 1,44 ммоль), иодида меди(I) (137 мг, 0,72 ммоль) и фторида калия (251 мг, 4,32 ммоль) в DMF/HMPA (5 мл/5 мл) добавляли метил дифтор(фторсульфонил)ацетат (1,1 г, 5,76 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в атмосфере N₂ в герметично закрытой пробирке. Через 1 ч реакцию гасили при помощи NH₄Cl (насыщ.) (2 мл), экстрагировали простым эфиром (5 мл × 5) и промывали дистиллированной водой (5 мл × 5). Объединенную органическую fazу сушили над Mg₂SO₄ и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения (0,82 г), содержащего 60% неотделяемой примеси: ЖХ-МС m/z (ES) 290 ($M+H$)⁺.

с) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксилат



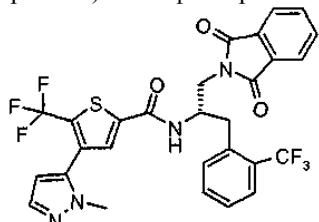
Смесь метил 4-бром-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксилата (0,8 г, 40% чистоты, 1,11 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (0,299 г, 1,434 ммоль), тетракистрифенилфосфин Pd(0) (0,128 г, 0,11 ммоль) и K₂CO₃ (0,459 г, 3,32 ммоль) в диоксане/H₂O (5 мл/1 мл) нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 12 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 40-60%) с получением указанного в заголовке соединения (0,25 г, 70%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 291 (M+H)⁺.

d) 4-(1-Метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоновая кислота



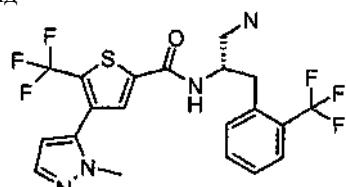
К раствору метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксилата (250 мг, 0,77 ммоль) в ТГФ/H₂O (3 мл/0,3 мл) добавляли KOH (217 мг, 3,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты (235 мг, чистота 80%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) 277 (M+H)⁺.

e) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксамид



При комнатной температуре смесь 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (235 мг, 80% чистоты, 0,68 ммоль), гексафторфосфата фосфония (PyBrOP) (381 мг, 0,19 ммоль), DIPEA (0,59 мл, 3,4 ммоль) и 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (261 мг, 0,75 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (386 мг, 86%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) 607 (M+H)⁺.

f) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксамид

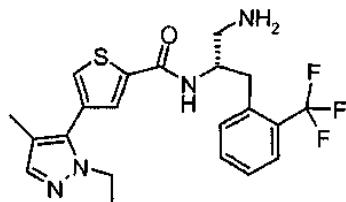


N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил} этил)-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(трифторметил)-2-тиофенкарбоксамид (150 мг, 0,25 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,76 мл, 24,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и добавляли гидроксид аммония (0,32 мл, 30 мас.%, 2,46 ммоль). Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Свободное основание соединения растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4M в диоксане, 0,62 мл, 2,48 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке

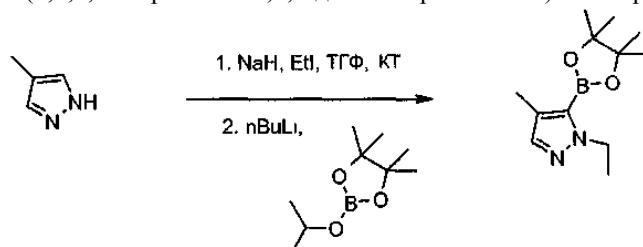
соединения (90 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) $m/z = 477 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,00 (д, $J=1,1$ Гц, 1Н), 7,77 (д, $J=1,8$ Гц, 1Н), 7,72 (д, $J=7,8$ Гц, 1Н), 7,59-7,52 (м, 2Н), 7,44 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 6,57 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 4,67 (м, 1Н), 3,87 (с, 3Н) и 3,37-3,14 (м, 4Н).

Пример 240. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



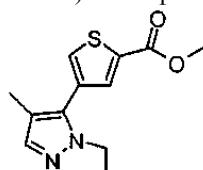
а) 1-Этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



К суспензии NaH (4,3 г, 60%, 108 ммоль) в ТГФ (200 мл) при комнатной температуре добавляли 4-метил-1Н-пиразол (6,8 г, 83 ммоль) по каплям. Через 30 мин добавляли по каплям EtI (8,03 мл, 99 ммоль). После завершения реакции (2 ч) реакционный раствор разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали простым эфиrom. Эфирные фракции промывали водой (3×100 мл) и сушили над MgSO_4 .

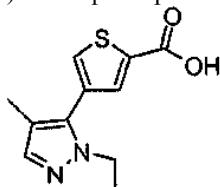
При 0°C к указанному выше эфирному раствору 4-метилпиразола добавляли $n\text{-BuLi}$ (36,4 мл, 2,5М в гексане, 91 ммоль) по каплям. Реакционный раствор перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем охлаждали до -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. К реакционному раствору добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (18,49 г, 99 ммоль). По прошествии 15 мин при -78°C реакционной смеси давали нагреться до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением 1-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (16 г, 80% чистоты) в виде сиропа, который использовали без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 155 (\text{M}+\text{H})^+$ для $[\text{RB}(\text{OH})_2]$.

б) Метил 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



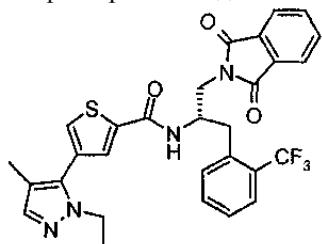
Смесь метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,36 ммоль), 1-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразола (449 мг, 1,9 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (157 мг, 0,136 ммоль) и K_2CO_3 (536 мг, 4,07 ммоль) нагревали при 70°C в течение 2 ч, концентрировали и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г, 79%) в виде сиропа: ЖХ-МС $m/z = 251 (\text{M}+\text{H})^+$.

с) 4-(1-Этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



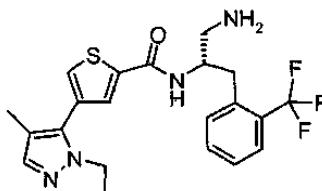
К раствору метил 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (270 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ/ H_2O (2 мл/0,4 мл) добавляли KOH (303 мг, 1,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H_2O , pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты (240 мг), которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС $m/z = 237 (\text{M}+\text{H})^+$.

d) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К смеси 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (240 мг, 1,02 ммоль) и гексафтормолибдата бром-трис-пирролидинофосфония (Pybrop) (568 мг, 1,22 ммоль) добавляли DIPEA (1,77 мл, 10,16 ммоль). Через 10 мин добавляли 2-{(2S,4Z)-2-амино-4-[(1E)-1-(трифторметил)-1-пропен-1-ил]-4,6-гептадиен-1-ил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (425 мг, 1,22 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (365 мг, 63%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 567 ($M+H$)⁺.

e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

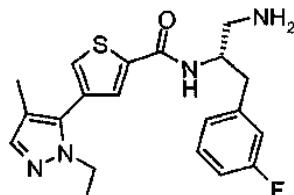


N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (365 мг, 0,64 ммоль) растворяли в MeOH (8 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,1 мл, 3,22 ммоль).

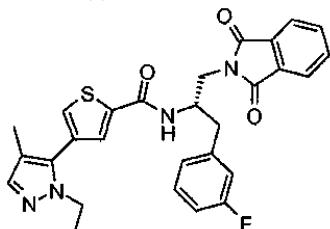
Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и добавляли гидроксид аммония (4,18 мл, 30 мас.%, 32,2 ммоль). Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Соединение в форме свободного основания растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4M в диоксане, 3,22 мл, 12,88 мл). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (190 мг, 56,7%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 437 ($M+H$)⁺.

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,96 (м, 1Н), 8,17-8,04 (м, 4Н), 7,87 (с, 1Н), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,62 (м, 1Н), 7,53 (дд, J=7,3, 7,3 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 4,50 (м, 1Н), 4,09 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 3,18-2,98 (м, 4Н), 2,00 (с, 3Н) и 1,27 (т, J=7,3 Гц, 3Н).

Пример 241. (N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



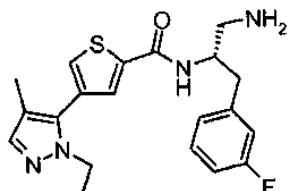
a) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (125 мг, 0,53 ммоль) [из примера 240(с)] в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафтормолибдат бром-трис-

пирролидинофосфония (PyBrOP) одной порцией (350 мг, 0,75 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (0,7 мл, 4,0 ммоль). Через 10 мин к указанному выше раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (180 мг, 0,60 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (258 мг, 94%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 517 ($M+H$)⁺.

б) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

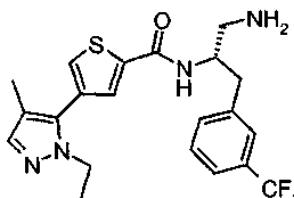


При комнатной температуре NH₂NH₂ (0,1 мл, 3,19 ммоль) добавляли к N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамиду (252 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и промывали при помощи H₂O (10 мл × 3).

К указанному выше ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 2 мл). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 72%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС(ES) m/z = 387 ($M+H$)⁺,

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,87 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 8,08 (ущир.с, 2Н), 8,01 (с, 1Н), 7,08 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 7,35-7,29 (м, 1Н), 7,16-7,10 (м, 2Н), 7,05-7,00 (м, 1Н), 4,38 (м, 1Н), 4,07 (кв., J=7,3 Гц, 2Н), 3,04-2,94 (м, 4Н), 2,00 (с, 3Н) и 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3Н).

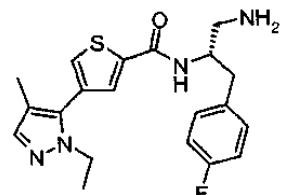
Пример 242. N-((1S)-2-Амино-1-[(3-(трифторметил)фенил)метил]этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение (180 мг, 67%) получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 241 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (220 мг, 0,63 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 437 ($M+H$)⁺,

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,96 (д, J=8,84 Гц, 1Н), 8,15 (м, 2Н), 8,04 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,69-7,49 (м, 4Н), 7,36 (с, 1Н), 4,39 (м, 1Н), 4,09 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,11-3,00 (м, 4Н), 1,99 (с, 3Н) и 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

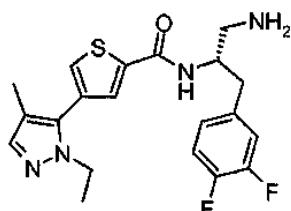
Пример 243. N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 241 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (160 мг, 0,536 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3 (2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 387 ($M+H$)⁺,

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,90 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 8,13 (м, 2Н), 8,03 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,87 (д, J=1,3 Гц, 1Н), 7,38-7,30 (м, 3Н), 7,12-7,08 (м, 2Н), 4,36 (м, 1Н), 4,07 (кв., J=7,1 Гц, 2Н), 3,07-2,97 (м, 2Н), 2,96-2,88 (м, 2Н), 2,00 (с, 3Н) и 1,25 (т, J=7,1 Гц, 3Н).

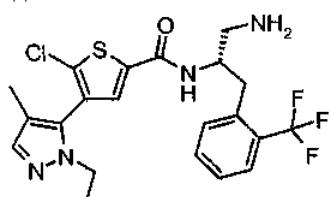
Пример 244. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



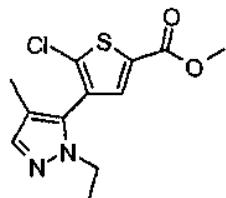
Указанное в заголовке соединение (210 мг, 72%) получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 241 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион (240 мг, 0,76 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z = 405 ($M+H^+$)⁺.

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,99 (д, J=8,34 Гц, 1H), 8,16 (м, 2H), 8,09 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,87 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,13 (шире.с, 1H), 4,36 (м, 1H), 4,08 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,06-2,99 (м, 2H), 2,96-2,33 (м, 2H), 2,00 (с, 3H) и 1,26 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 245. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

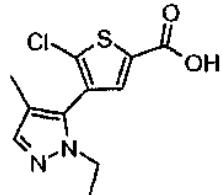


а) Метил 5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



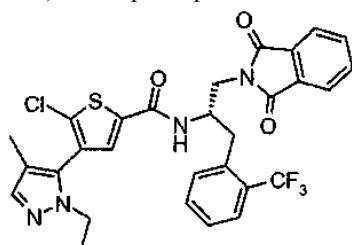
Смесь метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата (230 мг, 0,9 ммоль), 1-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (425 мг, 1,8 ммоль), PdCl₂(dpff) (65,9 мг, 0,09 ммоль) и карбонат натрия (2н. водный раствор, 1,35 мл, 2,7 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 5 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 40-60%) с получением указанного в заголовке соединения (241 мг, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 285 ($M+H^+$)⁺.

б) 5-Хлор-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



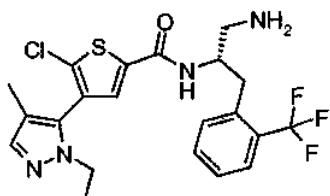
К раствору метил 5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (260 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ/H₂O (2 мл/2 мл) добавляли KOH (201 мг, 3,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того, как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной 5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 ($M+H^+$)⁺.

с) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К указанной выше кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидиноfosфония (PyBrOP) (542 мг, 1,16 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,16 мл, 0,90 ммоль). Через 10 мин добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (312 мг, 0,90 ммоль) одной порцией. Через 2 ч реакционный раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (278 мг, 49% для двух стадий) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 601 (M+H)⁺.

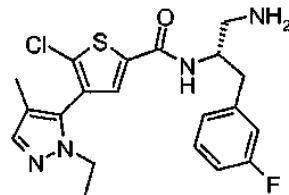
d) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



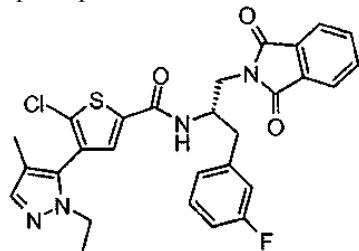
5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (255 мг, 0,42 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,13 мл, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и добавляли гидроксид аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Это свободное основание растворяли в MeOH (1 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4М в диоксане, 2,1 мл). После перемешивания в течение ночи смесь концентрировали с получением 120 мг указанного в заголовке соединения (120 мг, 49%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 471 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,91 (ущир.с, 2H), 7,71 (м, 1H), 7,59 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,44 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,21 (м, 2H), 3,37-3,14 (м, 4H), 2,07 (с, 3H) и 1,40 (м, 3H).

Пример 246. N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

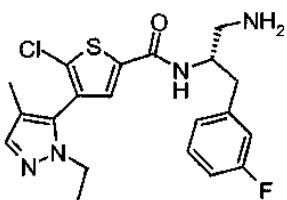


a) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору 5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (130 мг, 0,48 ммоль) [из примера 245(b)] в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (250 мг, 0,54 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,7 мл, 4,01 ммоль). Через 10 мин к указанному выше раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (150 мг, 0,50 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 79%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС m/z = (ES) 551 (M+H)⁺.

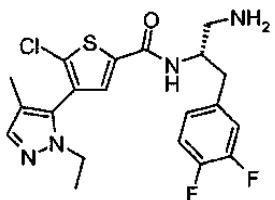
b) N-((1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



При комнатной температуре NH_2NH_2 (0,1 мл, 3,19 ммоль) добавляли к 5-хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамиду (201 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (3 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (10 мл) и промывали при помощи H_2O (10 мл \times 3). К ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 2 мл). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл \times 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 53%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 421$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 9,02 (д, $J=8,3$ Гц, 1Н), 8,08 (с, 2Н), 7,97 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,32 (м, 1Н), 7,15-7,09 (м, 1Н), 7,06-7,01 (м, 1Н), 4,35 (м, 1Н), 3,95 (м, 2Н), 3,05-2,98 (м, 2Н), 2,96-2,88 (м, 2Н) и 1,92 (с, 3Н) и 1,24 (т, $J=6,6$ Гц, 3Н).

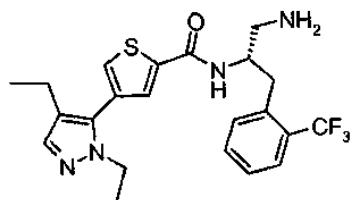
Пример 247. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



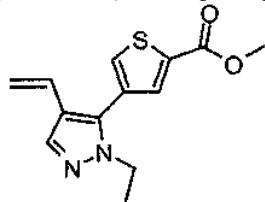
Указанное в заголовке соединение (95 мг, 50,2%) получали в соответствии с процедурой примера 246 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (152 мг, 0,48 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) m/z 439 ($\text{M}+\text{H}$)⁺,

¹Н ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 9,10 (д, $J=8,6$ Гц, 1Н), 8,13 (с, 2Н), 8,03 (с, 1Н), 7,42 (с, 1Н), 7,39-7,30 (м, 2Н), 7,15-7,10 (м, 1Н), 4,33 (м, 1Н), 3,95 (м, 2Н), 3,05-2,99 (м, 2Н), 2,96-2,88 (м, 2Н), 1,92 и 1,24 (т, $J=6,3$ Гц, 3Н).

Пример 248. N-((1S)-2-Амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-4-(1,4-диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

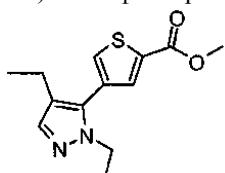


а) Метил 4-(4-этенил-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



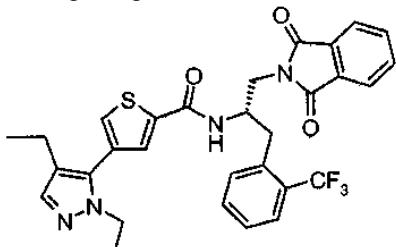
Смесь метил 4-(4-бром-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (200 мг, 0,64 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (73,3 мг, 0,06 ммоль) и трибутил(этенил)станнана (302 мг, 0,95 ммоль) нагревали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 в герметично закрытой пробирке. Смесь очищали на диоксиде кремния (10-20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (151 мг, 76%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 263$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

б) Метил 4-(1,4-диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Pd/C (12 мг, 10%) добавляли к раствору этил 4-(4-этенил-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (150 мг, 0,57 ммоль) в EtOH. Воздух из системы удаляли при помощи вакуума. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч под баллоном газообразного водорода. Реакционную смесь разбавляли при помощи MeOH (2 мл) и фильтровали через целик. В результате концентрирования реакционного раствора получали указанное в заголовке соединение (149 мг, 94%) в виде желтого масла: ЖХ-МС (ES) m/z = 265 (M+H)⁺.

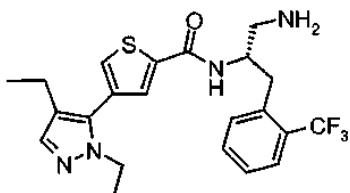
c) 4-(1,4-Диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-(1,4-диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (149 мг, 0,56 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/5 мл) добавляли KOH (158 мг, 2,82 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

К указанной выше кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидиноfosфония (PyBrOP) (315 мг, 0,68 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,98 мл, 5,64 ммоль) и 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (196 мг, 0,56 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,315 г, 94%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 581 (M+H)⁺.

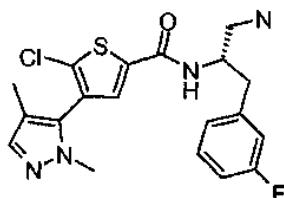
d) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1,4-диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



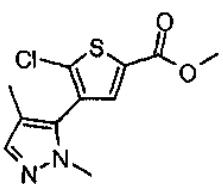
4-(1,4-диэтил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (310 мг, 0,53 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,34 мл, 10,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде (2 мл) и добавляли гидроксид аммония (3,47 мл, 30%, 26,7 ммоль). Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Свободное основание растворяли в MeOH (1 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4М в диоксане, 2,1 мл). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 48%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 451 (M+H)⁺,

¹H ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,25-8,23 (м, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 8,10-8,08 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 7,65-7,61 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,45-4,37 (м, 2H), 3,39-3,18 (м, 4H), 2,63-2,55 (м, 2H), 1,49-1,44 (м, 3H) и 1,24-1,19 (м, 3H).

Пример 249. N-((1S)-2-Амино-1-{[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



a) Метил 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



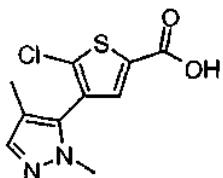
Способ А.

К раствору метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата (500 мг, 1,96 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли водный раствор Na_2CO_3 (2н., 3 мл, 6,0 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dpdf})$ (143 мг, 0,196 ммоль) и 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (522 мг, 2,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-20%) с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 77%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 271 (\text{M}+\text{H})^+$.

Способ В.

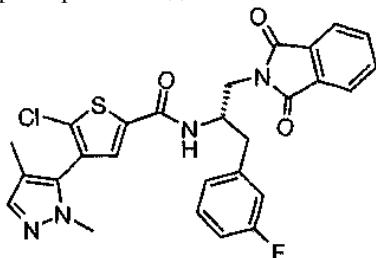
В 250-мл герметично закрытую колбу добавляли 1,4-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (10,43 г, 47,0 ммоль), карбонат калия (16,23 г, 117 ммоль), метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилат (10 г, 39,1 ммоль) и бис (три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (1,6 г, 3,13 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и H_2O (20 мл). После перемешивания в течение 90 мин при 70°C реакционный раствор разбавляли при помощи ДХМ (100 мл) и промывали при помощи H_2O . Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (7,6 г, 72%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 271 (\text{M}+\text{H})^+$.

b) 5-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



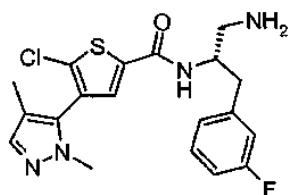
К раствору метил 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (7,6 г, 28,1 ммоль) в ТГФ/ H_2O (30 мл/5 мл) добавляли КОН (4,72 г, 84 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 1 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H_2O , pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (50 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты (6,8 г, 94%), которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХМС (ES) $m/z = 257 (\text{M}+\text{H})^+$.

c) 5-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}-2-тиофенкарбоксамид



В 500-мл круглодонную колбу добавляли 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту (6,8 г, 26,5 ммоль), 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (8,69 г, 29,1 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (14 мл, 80 ммоль) и Pybrop (18,52 г, 39,7 ммоль) в дихлорметане (ДХМ) (100 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционный раствор промывали при помощи H_2O (2 × 100 мл) и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт загружали в колонку с силикагелем и элюировали (EtOAc/гексан, 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г, 42,9%) в виде белого твердого вещества: ЖХМС (ES) $m/z = 537 (\text{M}+\text{H})^+$.

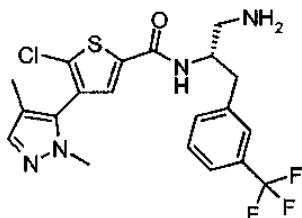
d) N-{(1S)-2-Амино-1-[3-фторфенил]метил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



При комнатной температуре NH_2NH_2 (4 мл, 127 ммоль) добавляли к 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамиду (5,2 г, 9,68 ммоль) в MeOH (30 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (2 00 мл) и промывали при помощи H_2O (50 мл × 5). К указанному выше ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 50 мл, 600 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (50 мл × 5). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 79%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 407 (\text{M}+\text{H})^+$.

ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$, 400 МГц) δ м.д. 8,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,85 (м, 1Н), 7,34-7,29 (м, 1Н), 7,15-7,09 (м, 2Н), 7,00-6,95 (м, 1Н), 4,54 (м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 3,26-3,18 (м, 2Н), 3,09-2,98 (м, 2Н) и 2,08 (с, 3Н).

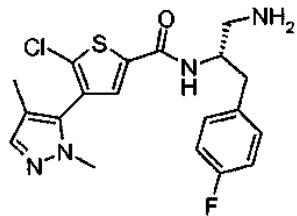
Пример 250. N-((1S)-2-Амино-1-[(3-(трифторметил)фенил)метил]этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (180 мг, 68%) в соответствии с процедурой примера 249 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1, 3(2Н)-дион (209 мг, 0,6 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) $m/z = 457 (\text{M}+\text{H})^+$,

ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$, 400 МГц) δ м.д. 7,94 (с, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,65-7,60 (м, 2Н), 7,55-7,48 (м, 2Н), 4,55 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,37-3,27 (м, 2Н), 3,16-3,06 (м, 2Н) и 2,08 (с, 3Н).

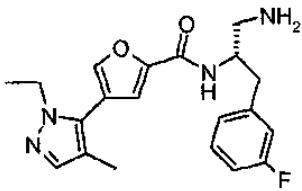
Пример 251. N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



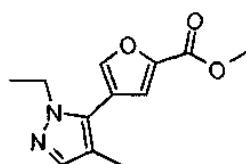
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (95 мг, 39%) в соответствии с процедурой примера 249 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (584 мг, 1,96 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона: ЖХ-МС (ES) $m/z = 407 (\text{M}+\text{H})^+$,

ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$, 400 МГц) δ м.д. 7,81 (с, 2Н), 7,35-7,31 (м, 2Н), 7,06-7,01 (м, 2Н), 4,51 (м, 1Н), 3,89 (с, 3Н), 3,25-3,16 (м, 2Н), 3,05-2,94 (м, 2Н) и 2,07 (с, 3Н).

Пример 252. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

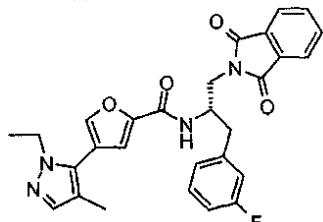


а) Метил 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



К раствору метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (500 мг, 2,439 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли водный раствор Na_2CO_3 (2н., 3,6 мл, 7,2 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dpdpf})$ (160 мг, 0,22 ммоль) и 1-этил-4-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (700 мг, 2,96 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диокside кремния ($\text{EtOAc}/\text{гексан}$, 20-40%) с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 235 (\text{M}+\text{H})^+$.

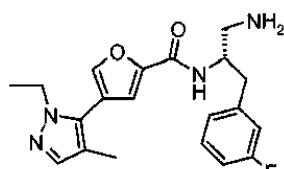
б) N-{(1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид



К раствору метил 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (210 мг, 0,90 ммоль) в ТГФ/ H_2O (5 мл/0,5 мл) добавляли КОН (200 мг, 3,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H_2O (2 мл), pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 221 (\text{M}+\text{H})^+$.

К неочищенной 4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоновой кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (370 мг, 0,79 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,8 мл, 4,58 ммоль). Через 10 мин к реакционному раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (220 мг, 0,74 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) с получением указанного в заголовке соединения (164 мг, 54%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 501 (\text{M}+\text{H})^+$.

с) N-{(1S)-2-Амино-1-[3-фторфенил]метил}этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

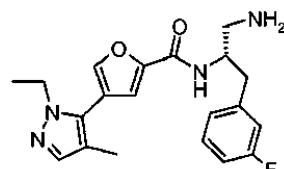


При комнатной температуре NH_2NH_2 (0,1 мл, 3,19 ммоль) добавляли к раствору N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[3-фторфенил]метил}этил}-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида (150 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (10 мл) и промывали при помощи H_2O (10 мл × 3).

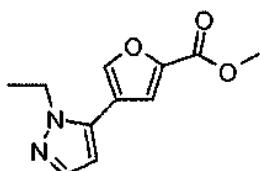
К ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 1 мл, 12 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 371 (\text{M}+\text{H})^+$,

ЯМР ($d_4\text{-MeOD}$, 400 МГц) δ м.д. 8,19 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 2H), 6,97 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,37 (кв., $J=7,1$ Гц, 2H), 3,38-3,18 (м, 2H), 3,10-2,99 (м, 2H), 2,15 (с, 3H) и 1,46 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 253. N-{(1S)-2-Амино-1-[3-фторфенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

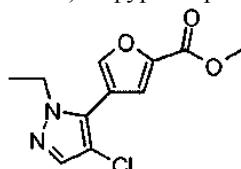


а) Метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



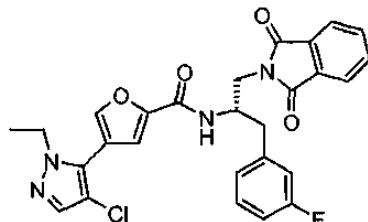
К раствору метил 4-бром-2-фуранкарбоксилата (1,0 г, 4,88 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли водный раствор Na_2CO_3 (2н., 8 мл, 16 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{dpdf})$ (0,35 г, 0,49 ммоль) и 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,3 г, 5,85 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 20-40%) с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, 74,5%) в виде светло-желтого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 221 (\text{M}+\text{H})^+$.

b) Метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



Смесь метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (300 мг, 1,36 ммоль) и NCS (218 мг, 1,63 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 5 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 75%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 255 (\text{M}+\text{H})^+$.

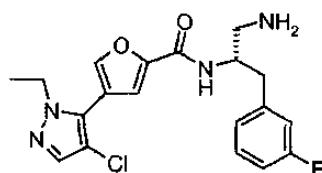
c) 4-(4-Хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[
[(3-фторфенил)метил]этил}-2-фуранкарбоксамид



К раствору метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (250 мг, 0,98 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/0,5 мл) добавляли KOH (200 мг, 3,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O (2 мл), pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 241 (\text{M}+\text{H})^+$.

К указанной выше неочищенной кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (550 мг, 1,18 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,7 мл, 4,01 ммоль). Через 10 мин к реакционному раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дion (322 мг, 1,08 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 521 (\text{M}+\text{H})^+$.

d) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

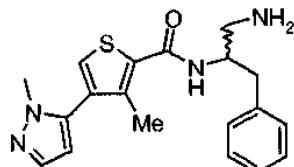


При комнатной температуре NH_2NH_2 (0,15 мл, 4,78 ммоль) добавляли к раствору 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[
[(3-фторфенил)метил]этил}-2-фуранкарбоксамида (350 мг, 0,67 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (15 мл) и промывали при помощи H₂O (10 мл × 3).

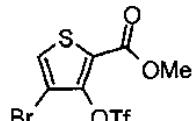
К указанному выше ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 2 мл, 23,7 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 78%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 391 (\text{M}+\text{H})^+$.

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц) δ м.д. 8,70 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,16 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,04-2,88 (м, 4H) и 1,30 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 254. N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

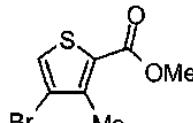


а) Метил 4-бром-3-{{[(трифторметил)сульфонил]окси}-2-тиофенкарбоксилат



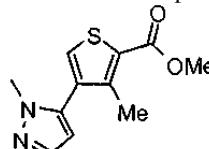
К раствору метил 4-бром-3-{{[(гидрокси)-2-тиофенкарбоксилата (0,948 г, 4,0 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) и пиридине (1 мл) при 0°C добавляли Tf_2O (1,0 мл, 6,0 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч, выливали на ледяную воду (10 мл) и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Собранные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением красного сиропа, который использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 370$ ($M+\text{H}^+$).

б) Метил 4-бром-3-метил-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-бром-3-{{[(трифторметил)сульфонил]окси}-2-тиофенкарбоксилата (825 мг, 2,25 ммоль) в диоксане/ H_2O (5 мл/1 мл) добавляли K_2CO_3 (930 мг, 6,75 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (260 мг, 0,22 ммоль) и метилбороновую кислоту (175 мг, 2,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 12 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 9:1) с получением указанного в заголовке соединения (441 мг, 84%) в виде коричневого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) $m/z = 236$ ($M+\text{H}^+$).

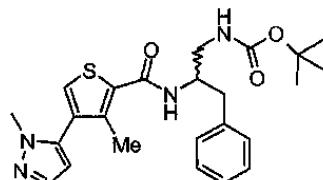
с) Метил 4-[1-(диметиламино)этенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-бром-3-метил-2-тиофенкарбоксилата (300 мг, 1,27 ммоль) в диоксане/ H_2O (5 мл/1 мл) добавляли K_2CO_3 (525 мг, 3,80 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (15 мг, 0,01 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (345 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч.

Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (гексан/EtOAc, 9:1 до 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (270 мг, 90%): ЖХ-МС (ES) $m/z = 237$ ($M+\text{H}^+$).

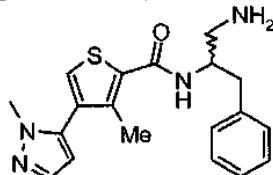
д) 1,1-Диметилэтил [2-({[3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



К раствору метил 4-[1-(диметиламино)этенил]-3-метил-2-тиофенкарбоксилата (50 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ/ H_2O (2 мл/0,5 мл) добавляли KOH (122 мг, 2,1 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. ТГФ удаляли в вакууме и водный слой подкисляли 6н. раствором HCl до pH 3 и экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 (5 мл × 3). Органические фракции сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенной 3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии. К раствору неочищенной 3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты в ДХМ (2 мл) добавляли PyBrop (0,14 г, 0,3 ммоль) и DIPEA (0,1 мл, 0,57 ммоль). Через 15 мин к реакционной смеси добавляли 1,1-диметилэтил (2-амино-3-

фенилпропил)карбамат одной порцией и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и очищали на силикагеле (EtOAc/гексан, 20-50%) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, 49% для двух стадий) в виде твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 455 (M+H)⁺.

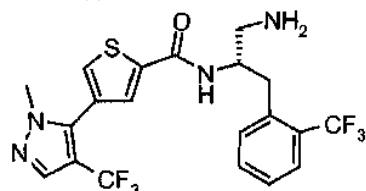
е) N-[2-Амино-1-(фенилметил)этил]-3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



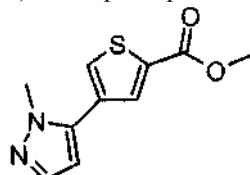
К раствору 1,1-диметилэтил [2-({[3-метил-4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (51 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения (16 мг, 41%): ЖХ-МС (ES) m/z = 355 (M+H)⁺.

ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,64 (с, 1H), 7,56 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 4H), 7,28-7,21 (м, 1H), 6,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,27-3,13 (м, 2H), 3,07-2,93 (м, 2H) и 2,13 (с, 3H).

Пример 255. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид

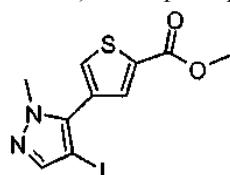


а) Метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



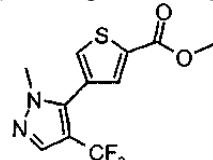
К раствору метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата (1,0 г, 4,5 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1,12 мл) добавляли K₂CO₃ (1,86 мг, 13,5 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (300 мг, 0,25 ммоль) и 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1,23 г, 5,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 75°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле (EtOAc/гексан 10-40%) с получением указанного в заголовке соединения (701 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 223 (M+H)⁺.

б) Метил 4-(4-иод-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (700 мг, 3,15 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NIS (922 мг, 4,09 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение 10 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле (EtOAc/гексан 10-20%) с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, 43%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 350 (M+H)⁺.

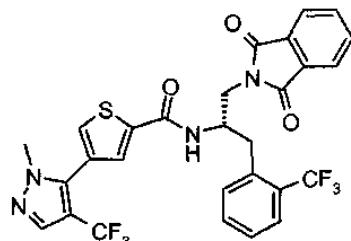
с) Метил 4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-(4-иод-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (470 мг, 1,35 ммоль), иодида меди(I) (256 мг, 1,35 ммоль) и фторида калия (78 мг, 1,35 ммоль) в безводном ДМФА/НМРА (2 мл/2 мл) добавляли триэтил(трифторметил)силан (745 мг, 4,04 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в атмосфере N₂ в герметично закрытой пробирке. Через 10 ч реакцию гасили при помощи NH₄Cl (насыщ.). (2

мл), экстрагировали простым эфиром ($5\text{ ml} \times 5$) и промывали дистиллированной водой ($5\text{ ml} \times 5$). Объединенную органическую фазу сушили над Mg_2SO_4 и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (0,29 г, 74%) в виде желтого сиропа: ЖХ-МС (ES) $m/z = 291 (\text{M}+\text{H})^+$.

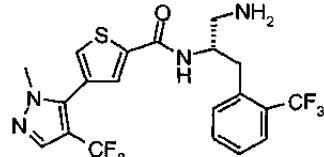
d) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксилата (150 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ/H₂O (2 мл/0,5 мл) добавляли KOH (116 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл $\times 3$). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенный кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) $m/z = 277 (\text{M}+\text{H})^+$.

К указанной выше кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафтормонат бром-триспирролидинофосфония (PyBrOP) (279 мг, 0,59 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,5 мл, 2,87 ммоль) и 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона (174 мг, 0,5 ммоль). Через 2 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 1-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,21 г, 67% для 2 стадий): ЖХ-МС (ES) $m/z = 607 (\text{M}+\text{H})^+$.

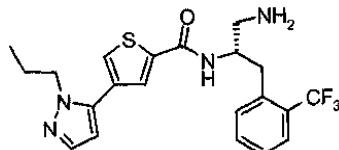
e) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид



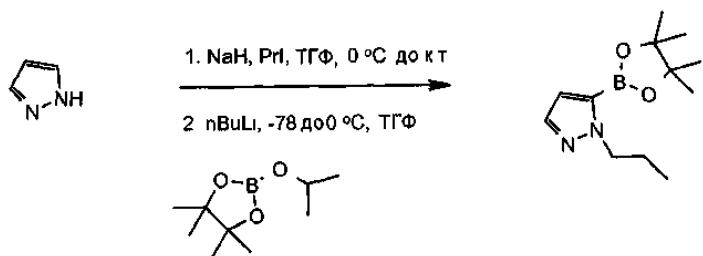
N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-[1-метил-4-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиофенкарбоксамид (210 мг, 0,35 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 40-10%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и нейтрализовали при помощи гидроксида аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Это свободное основание растворяли в MeOH и обрабатывали при помощи HCl (водн.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: ЖХ-МС (ES) $m/z = 477 (\text{M}+\text{H})^+$.

ЯМР (d_6 -ДМСО, 400 МГц): δ м.д. 8,92 (д, $J=9,1$ Гц, 1Н), 8,06 (м, 4Н), 7,99 (с, 1Н), 7,69 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,59 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,53 (м, 1Н), 7,43 (м, 1Н), 4,49 (м, 1Н), 3,83 (с, 3Н) и 3,14-2,99 (м, 4Н).

Пример 256. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



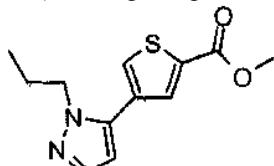
a) 1-Пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



К суспензии NaH (60% в минеральном масле, 4,0 г, 100 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1Н-пиразол (6,8 г, 100 ммоль) при 0°C по порциям. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли PtI (17,85 г, 105 ммоль) по каплям при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч и реакцию отслеживали при помощи ЖХ-МС: m/e = 111 (M+H)⁺. После завершения реакции NaI удаляли фильтрованием. Полученный ТГФ раствор, содержащий 1-пропил-1Н-пиразол, использовали непосредственно на следующей стадии.

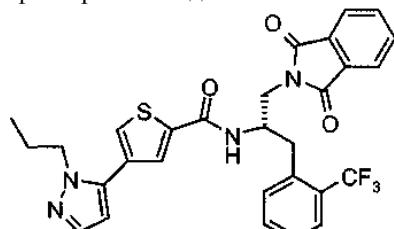
К указанному выше ТГФ раствору 1-пропил-1Н-пиразола добавляли n-Buli (2,5M в гексане, 40 мл, 100 ммоль) при -78°C. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем снова охлаждали до -78°C [J. Heterocyclic Chem. 41, 931 (2004)]. К реакционному раствору добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (18,6 г, 100 ммоль). По прошествии 30 мин при -78°C реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали при помощи ДХМ. Органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества, которое использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 154 (M+H)⁺ для [RB(OH)₂].

b) Метил 4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



К раствору метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата (221 мг, 1,0 ммоль) в диоксане/H₂O (5:1,6 мл) добавляли K₂CO₃ (414 мг, 3,0 ммоль), тетракистрифенилfosфин Pd(0) (60 мг, 0,05 ммоль) и 1-пропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (404 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали на силикагеле (EtOAc/гексан 10-40%) с получением указанного в заголовке соединения (176 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 251 (M+H)⁺.

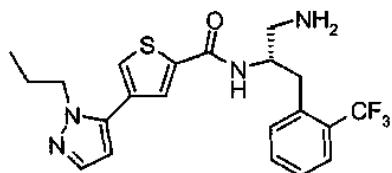
c) N-((1S)-2-(1,3-Диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (160 мг, 0,64 ммоль) в ТГФ/H₂O (2 мл/1 мл) добавляли KOH (151 мг, 2,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС (ES) m/z = 237 (M+H)⁺.

К указанной выше кислоте в ДХМ (2 мл) при 25°C добавляли гексафтормосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (298 мг, 0,64 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,2 мл, 1,15 ммоль) и 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (208 мг, 0,6 ммоль). Через 1 ч раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 1-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,22 г, 61% для 2 стадий): ЖХ-МС (ES) m/z = 567 (M+H)⁺.

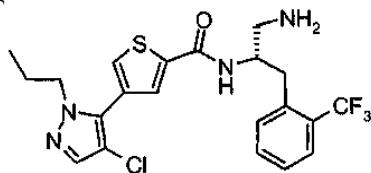
d) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



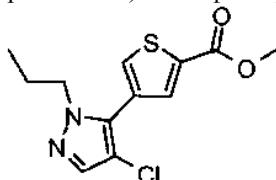
N-((1S)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihydro-2H-isindol-2-il)-1-{[2-(triflormethyl)phenyl]methyl}ethyl)-4-(1-propyl-1H-pyrazol-5-il)-2-thiophenkarboxamid (220 мг, 0,36 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,3 мл, 9,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и нейтрализовали при помощи гидроксида аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Это свободное основание растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (4M в диоксане). После перемешивания в течение ночи реакционный раствор концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 437 (M+H)⁺,

ЯМР (d₆-ДМСО, 400 МГц): δ м.д. 9,06-8,99 (м, 1H), 8,23-8,02 (м, 4H), 7,92 (ушир.с, 1H), 7,69 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,62-7,49 (м, 3H), 7,42 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,15-2,99 (м, 4H), 1,74 (м, 2H) и 0,80 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 257. N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

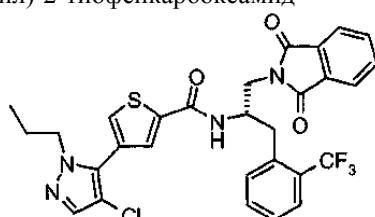


а) Метил 4-(4-хлор-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Смесь метил 4-(1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (250 мг, 1,0 ммоль) и NCS (200 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (199 мг, 70%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 285 (M+H)⁺.

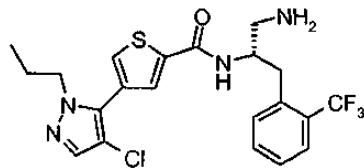
б) 4-(4-Хлор-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид



К раствору метил 4-(4-хлор-1-пропил-1H-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (199 мг, 0,7 ммоль) в ТГФ/H₂O (2 мл/0,5 мл) добавляли KOH (100 мг, 1,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O, pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (5 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты, которую использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

К указанной выше кислоте в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли гексафторфосфат бром-трис-пирролидинофосфония (PyBrOP) (326 мг, 0,7 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (0,3 мл, 1,15 ммоль) и 2-{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (232 мг, 0,7 ммоль). Через 10 мин раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 1-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (312 мг, 74% для 2 стадий): ЖХ-МС (ES) m/z = 601 (M+H)⁺.

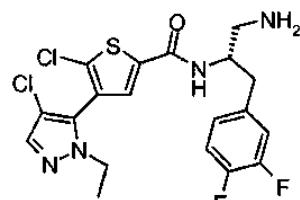
с) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



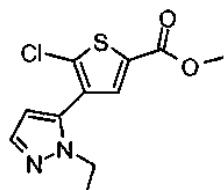
4-(4-Хлор-1-пропил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-2-тиофенкарбоксамид (312 мг, 0,52 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 ч, концентрировали и очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка C18: H₂O/CH₃CN, 95-5%) с получением бис-ТФУ соли указанного в заголовке соединения. Полученную бис-ТФУ соль растворяли в воде и нейтрализовали при помощи гидроксида аммония. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в форме свободного основания. Это свободное основание растворяли в MeOH (2 мл) и обрабатывали при помощи HCl (водн.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (185 мг, 66%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 471 (M+H)⁺,

ЯМР (d₄-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,92 (м, 2H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,15 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,37-3,09 (м, 4H), 1,77 (м, 2H) и 0,82 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Пример 258. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

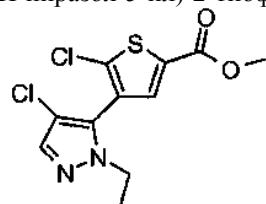


а) Метил 5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



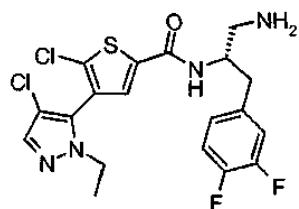
В 100-мл герметично закрытую колбу добавляли 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,61 г, 11,74 ммоль), карбонат калия (3,25 г, 23,48 ммоль), метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилат (2 г, 7,83 ммоль) и бис(три-трет-бутилfosфин)палладий(0) (0,4 г, 0,78 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (DME) (50 мл) и H₂O (10 мл). После перемешивания в течение 3 ч при 70°C реакционный раствор разбавляли при помощи ДХМ (100 мл) и промывали при помощи H₂O. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле [EtOAc/гексан, 10-30%] с получением продукта [1,8 г, 85%] в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 271 (M+H)⁺.

б) Метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Метил 5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат (1,8 г, 6,65 ммоль) и NCS (1,3 г, 9,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали до 70°C в атмосфере N₂ в течение 2 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали на диоксиде кремния (EtOAc/гексан, 10-30%) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 74%) в виде сиропа: ЖХ-МС (ES) m/z = 305 (M+H)⁺.

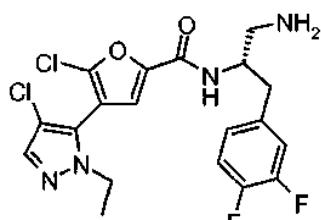
с) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



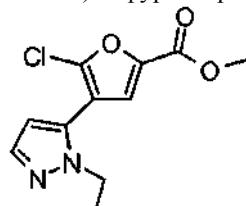
Указанное в заголовке соединение (290 мг, 58,4%) получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 236 за исключением того, что использовали 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид (526 мг, 1,662 ммоль) вместо 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида: ЖХ-МС (ES) m/z = 459 (M+H)⁺,

ЯМР (d_4 -MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,76 (м, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,27-3,16 (м, 2H), 3,05-2,94 (м, 2H) и 1,34 (м, 3H).

Пример 259. N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

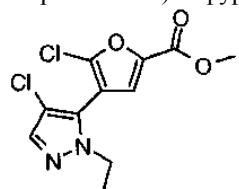


а) Метил 5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



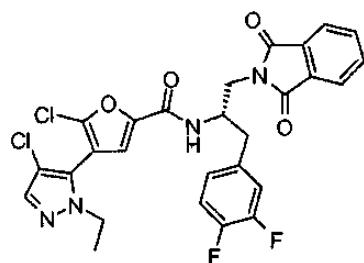
В 100-мл герметично закрытую колбу добавляли 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,61 г, 11,74 ммоль), карбонат калия (3,25 г, 23,48 ммоль), метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилат (1,85 г, 8,33 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,16 г, 0,31 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (DME) (30 мл) и H₂O (5 мл). После перемешивания в течение 2 ч при 75°C реакционный раствор разбавляли при помощи ДХМ (100 мл) и промывали при помощи H₂O. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле [EtOAc/гексан, 10-30%] с получением продукта (0,8 г, 50,1%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 255 (M+H)⁺.

б) Метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилат



Смесь метил 5-хлор-4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (800 мг, 3,14 ммоль) и NCS (600 мг, 4,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) нагревали до 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, 78%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 289 (M+H)⁺.

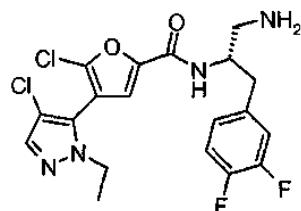
с) 5-Хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-2-фуранкарбоксамид



К раствору метил 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксилата (480 мг, 1,66 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/1 мл) добавляли KOH (460 мг, 8,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. После того как смесь концентрировали и разбавляли при помощи H₂O (2 мл), pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты (420 мг, 92%), которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 275 (M+H)⁺.

К указанной выше кислоте (400 мг) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (881 мг, 1,89 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (1,5 мл, 8,59 ммоль). Через 10 мин добавляли 2-[*(2S)*-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (506 мг, 1,60 ммоль). Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-50% EtOAc/тексан) с получением указанного в заголовке соединения (655 мг, 79%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 573 (M+H)⁺.

с) N-((1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид

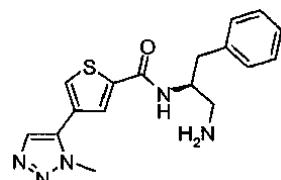


При комнатной температуре NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,93 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-((1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил)-2-фуранкарбоксамида (610 мг, 1,06 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (20 мл) и промывали при помощи H₂O (20 мл × 3).

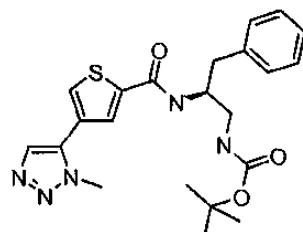
К ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 10 мл, 120 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (30 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (410 мг, 87%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 443 (M+H)⁺.

ЯМР (^{d4}-MeOD, 400 МГц) δ м.д. 7,61 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,29-7,10 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 4,09 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,27-3,23 (м, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H) и 1,36 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 260. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



Смесь 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата

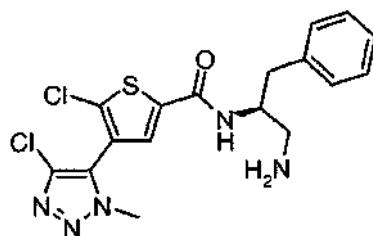
(полученный в соответствии с получением 22 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона) (236 мг, 0,537 ммоль), 1-метил-5-(трибутилстанный)-1Н-1,2,3-триазола (200 мг, 0,537 ммоль) (полученный в соответствии с патентом IPN WO 97/01553), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (37,7 мг, 0,054 ммоль), триэтиламина (74,9 мкл, 0,537 ммоль) и толуола (3 мл) дегазировали при помощи N₂ и сосуд герметично закрывали. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 4 ч. Анализ ЖХ/МС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 51%) ЖХМС (ES) m/z = 442,2 (M+H).

b) N-[(1S)-2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

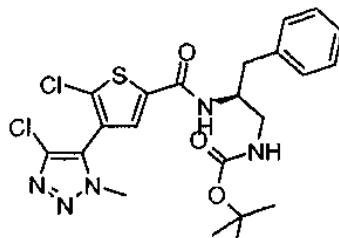
Раствор 1,1-диметилэтан [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (60 мг, 0,14 ммоль) в ТФУ-ДХМ (4 мл, 1:3) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Анализ ЖХМС показал завершение реакции. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5%-65% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 42,2 мг (67%) ТФУ соли в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ES) m/z = 342,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (д, J=1,52 Гц, 1Н), 7,87-7,91 (м, 2Н), 7,34-7,21 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,30-3,21 (м, 1Н), 3,09-3,18 (м, 1Н), 3,01 (д, J=7,6 Гц, 2Н).

Пример 261. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтан [(2S)-2-({[5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



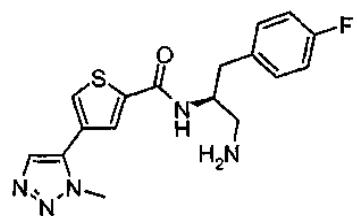
К раствору 1,1-диметилэтан [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (70 мг, 0,16 ммоль) в 2 мл ДМФА добавляли NCS (42,3 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч и затем разбавляли при помощи 50 мл EtOAc. Органический слой промывали при помощи H₂O и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде неочищенной смеси, которую использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС (ES) m/z = 510,2 (M+H).

b) N-[(1S)-2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор 1,1-диметилэтан [(2S)-2-({[5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (неочищенный со стадии а) в ТФУ-ДХМ (4 мл, 1:3) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-65% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ) с получением 10 мг (12% две стадии) белого твердого вещества в виде ТФУ соли. ЖХМС (ES) m/z = 410,0/412,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,62 (с, 1Н), 7,32-7,25 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 4,02 (с, 3Н), 3,21 (м, 1Н), 3,10 (м, 1Н), 2,98 (д, 2Н).

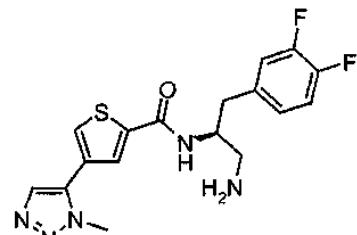
Пример 262. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



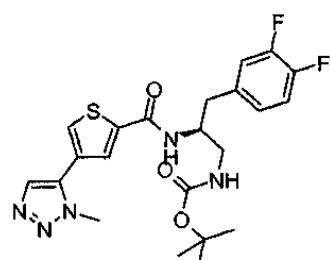
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 260 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-бром-2-тиенил]карбонил}амино}-3-(4-фторфенил)пропил]карбамат (123 мг, 0,27 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-бром-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) $m/z = 360,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$),

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,05 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,89-7,91 (м, 2Н), 7,33-7,30 (м, 2Н, 7,06-7,02 (м, 2Н), 4,55 (м, 1Н), 4,20 (с, 3Н), 3,23 (м, 1Н), 3,17 (м, 1Н), 2,99 (м, 2Н).

Пример 263. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 1,1-Диметилэтил [(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)пропил]карбамат



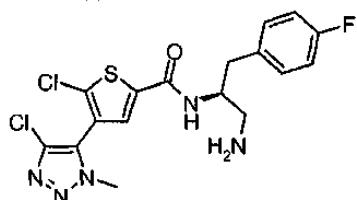
Раствор 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-бром-2-тиенил]карбонил}амино}-3-(3,4-ди-фторфенил)пропил]карбамата (50 мг, 0,11 ммоль), 1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-1,2,3-триазола (44 мг, 0,21 ммоль), Na_2CO_3 (2н., 0,1 мл) и Pddppf Cl_2 (8,6 мг, 0,01 ммоль) в 3 мл 1,4-диоксана подвергали облучению в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке продукта (29 мг, 46%): ЖХМС (ES) $m/z = 478,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

б) N-{(1S)-2-Амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с примером 260б) за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)пропил]карбамат (29 мг, 0,06 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) $m/z = 378,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$),

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,07 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,88-7,91 (м, 2Н), 7,23-7,09 (м, 3Н), 4,55 (м, 1Н), 4,20 (с, 3Н), 3,24 (м, 1Н), 3,15 (м, 1Н), 2,98 (м, 2Н).

Пример 264. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

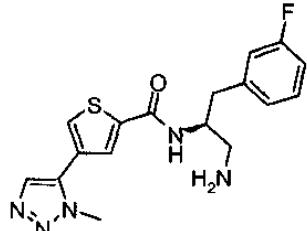


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино}-3-(4-фторфенил)пропил]карбамат (68 мг, 0,15 ммоль)

вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 428,0/430,0 ($M+H^+$)

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,66 (с, 1Н), 7,30 (м, 2Н), 7,04 (м, 2Н), 4,55 (м, 1Н), 4,02 (с, 3Н, 3,21-3,10 (м, 2Н), 2,98 (м, 2Н).

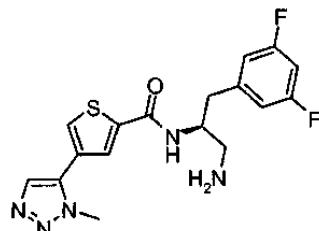
Пример 265. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3-фторфенил]метил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 263 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3-фторфенил)пропил]карбамат (300 мг, 0,66 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 360,2 ($M+H^+$)

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,90 (м, 2Н), 7,33-7,30 (м, 1Н), 7,13-7,09 (м, 2Н), 6,98-6,95 (м, 1Н), 4,55 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,24 (м, 1Н), 3,17 (м, 1Н), 3,04-2,99 (м, 2Н).

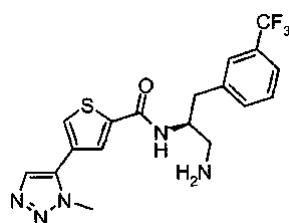
Пример 266. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3,5-дифторфенил]метил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 263 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3,5-дифторфенил)пропил]карбамат (300 мг, 0,66 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 378,2 ($M+H^+$)

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,91 (м, 2Н), 6,96-6,93 (м, 2Н), 6,84-6,83 (м, 1Н), 4,55 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,24 (м, 1Н), 3,19 (м, 1Н), 3,05-2,98 (м, 2Н).

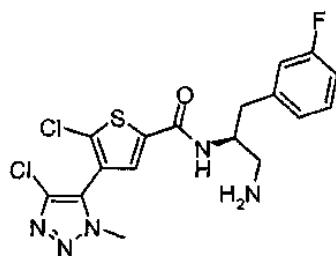
Пример 267. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3-трифторметилфенил]метил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 263 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3-(трифторметил)фенил)пропил]карбамат (500 мг, 0,99 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 410,2 ($M+H^+$)

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,06 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,91 (с, 1Н), 7,72 (д, J=1,2 Гц, 1Н), 7,54 (м, 2Н), 7,44 (м, 1Н), 4,55 (м, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,30-3,10 (м, 4Н).

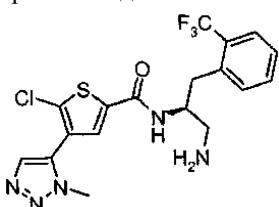
Пример 268. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3-фторфенил]метил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



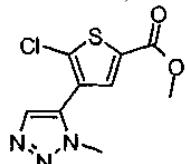
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-(3-фторфенил)пропил]карбамат (50 мг, 0,11 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 428,0/430,0 ($M+H^+$)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,63 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 3H), 4,55 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,23-2,98 (м, 4H).

Пример 269. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[{(2-трифторметил)фенил]метил}-5-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

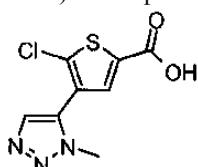


a) Метил 5-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



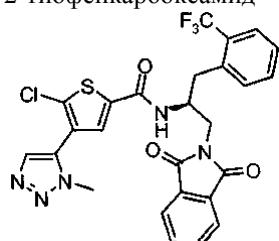
Смесь 1-метил-5-(трибутилстанинанил)-1H-1,2,3-триазола (2,0 г, 5,37 ммоль), метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата (1,25 г, 4,9 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (171 мг, 0,244 ммоль), триэтиламина (0,68 мл, 4,89 ммоль) и толуола (3 мл) нагревали при 110°C в течение 4 ч в атмосфере N₂. Реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50%-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (400 мг, 32%): ЖХМС (ES) m/z = 258,2 ($M+H^+$)⁺.

b) 5-Хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



Раствор метил 5-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (400 мг, 1,55 ммоль) и 1н. LiOH (2,0 мл, 2,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После удаления ТГФ остаток разбавляли при помощи 10 мл H₂O и промывали при помощи ДХМ (10 мл × 2). Водный слой подкисляли до pH 3 1н. раствором HCl и затем экстрагировали при помощи EtOAc (30 мл × 4). Органические слои объединяли и концентрировали с получением 370 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ES) m/z = 244,0 ($M+H^+$)⁺.

c) 5-Хлор-N-((1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(2-трифторметил)фенил]метил)-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид



Раствор 5-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты (370 мг, 1,52 ммоль), 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона (из получения

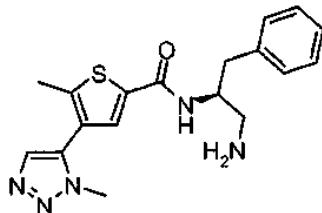
6, 529 мг, 1,52 ммоль), PyBrop (708 мг, 1,52 ммоль) и DIPEA (2,65 мл, 15,2 ммоль) в 20 мл ДХМ перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи 50 мл ДХМ и промывали H_2O , 0,1н. раствором HCl и насыщенным солевым раствором. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 50-70% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (700 мг, 80%): ЖХМС (ES) $m/z = 574,0 (\text{M}+\text{H})^+$.

d) N-[(1S)-2-Амино-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор 5-хлор-N-[(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (700 мг, 1,22 ммоль) и гидразина (0,19 мл, 6,1 ммоль) в 5 мл MeOH перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли при помощи 200 мл H_2O и экстрагировали при помощи ДХМ (100 мл $\times 2$). Объединенные органические слои концентрировали и полученное твердое вещество растворяли в 6н. растворе HCl (50 мл). Водный слой промывали при помощи ДХМ (50 мл $\times 2$). Органические слои сливали и оставшийся водный раствор концентрировали с получением продукта в виде HCl соли (490 мг, 75%): ЖХМС (ES) $m/z = 444,0 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,10 (м, 1Н), 7,92 (м, 1Н), 7,73 (м, 1Н), 7,57 (м, 1Н), 7,44 (м, 1Н), 4,65 (м, 1Н), 4,17 (с, 3Н), 3,25-3,11 (м, 4Н).

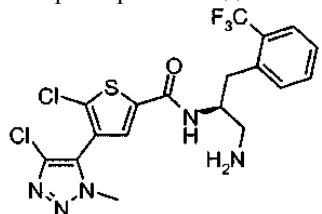
Пример 270. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоксилат (из получения 10) вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата и использовали 2-{(2S)-2-амино-3-фенилпропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (получение 5) вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) $m/z = 356,2 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,60 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н), 7,34-7,21 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 4,26 (с, 3Н), 3,25 (м, 2Н), 3,03 (м, 2Н), 2,21 (с, 3Н).

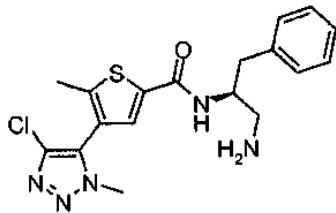
Пример 271. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали N-[(1S)-2-амино-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (120 мг, 0,27 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-((4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил)карбонил)амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) $m/z = 478,0/480,0 (\text{M}+\text{H})^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,79 (с, 1Н), 7,73 (д, $J=7,6$ Гц, 1Н), 7,56 (м, 2Н), 7,45 (м, 1Н), 4,65 (м, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 3,29-3,10 (м, 4Н).

Пример 272. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида

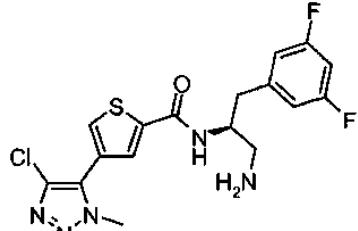


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-((5-метил-4-

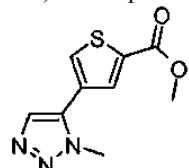
метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (полученный в примере 270) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 390,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,72 (с, 1Н), 7,31-7,22 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 3,19 (м, 2Н), 3,02 (м, 2Н), 2,41 (с, 3Н).

Пример 273. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3,5-дифторфенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

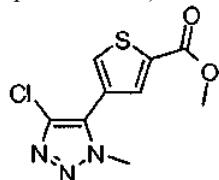


а) Метил 4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



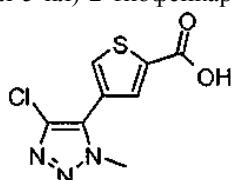
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 269а) за исключением того, что использовали метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилат вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата. ЖХМС (ES) m/z = 224,0 (M+H)⁺.

б) Метил 4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат



Раствор метил 4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилата (500 мг, 2,24 ммоль) и NCS (1196 мг, 8,96 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (10 мл) нагревали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи 50 мл EtOAc. Органический слой промывали H₂O (50 мл × 2) и насыщенным солевым раствором (50 мл) и затем концентрировали с получением 460 мг неочищенной смеси, которую использовали на следующей стадии без дополнительного разделения. ЖХМС (ES) m/z = 258,0 (M+H)⁺.

с) 4-(4-Хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



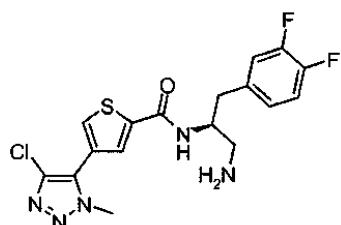
Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 269б) за исключением того, что использовали метил 4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксилат вместо метил 4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата. ЖХМС (ES) m/z = 244,0 (M+H)⁺.

д) N-{(1S)-2-Амино-1-[3,5-дифторфенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 269с-д) за исключением того, что использовали 4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту вместо 4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-хлор-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) m/z = 412,0/414,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,13 (м, 1Н), 8,06 (м, 1Н), 6,97 (м, 2Н), 6,82 (м, 1Н), 4,55 (м, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,26 (м, 2Н), 3,04 (м, 2Н).

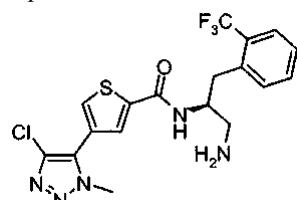
Пример 274. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3,4-дифторфенил]метил}этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 273 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (82 мг, 0,15 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) $m/z = 412,0/414,0 (M+H)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,12 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 8,05 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 7,30-7,10 (м, 3Н), 4,55 (м, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,26 (м, 2Н), 2,99 (м, 2Н).

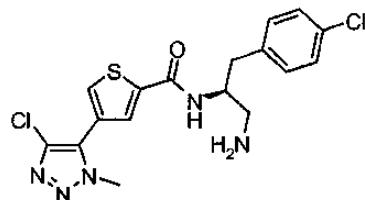
Пример 275. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2-(трифторметил)фенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 274 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2-(трифторметил)фенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (130 мг, 0,23 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) $m/z = 444,0/446,0 (M+H)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,13 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 8,09 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 7,72 (м, 1Н), 7,56 (м, 2Н), 7,43 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,17 (с, 3Н), 3,26-3,15 (м, 4Н).

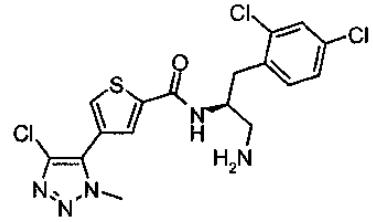
Пример 276. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-хлорфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 273 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(4-хлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (73 мг, 0,14 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) $m/z = 410,0/412,0 (M+H)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,12 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 8,03 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 7,31 (м, 4Н), 4,55 (м, 1Н), 4,15 (с, 3Н), 3,26 (м, 2Н), 3,05 (м, 2Н).

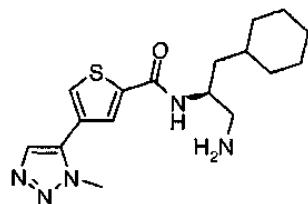
Пример 277. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,4-дихлорфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали, следуя процедуре примера 273 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион (67 мг, 0,12 ммоль) вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХМС (ES) $m/z = 444,0/448,0 (M+H)^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ м.д. 8,12 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 8,03 (д, $J=1$ Гц, 1Н), 7,49 (д, 1Н), 7,38 (д, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 4,60 (м, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,30-3,09 (м, 4Н).

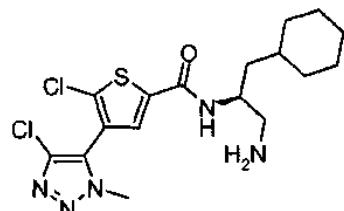
Пример 278. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 263 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(циклогексил)пропил]карбамат (300 мг, 0,67 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 348,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₆) δ м.д. 8,09 (д, J=1 Гц, 1H), 8,03 (д, J=1 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,20 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,00-0,95 (м, 13H).

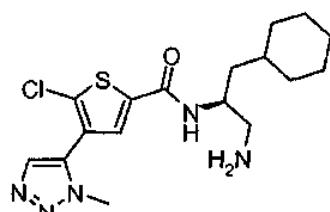
Пример 279. Получение N-[1S]-2-amino-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиенил)карбонил]амино}-3-циклогексилпропил]карбамат (50 мг, 0,11 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 416,0/418,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц метанол-d₄) δ м.д. 7,74 (с, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,40-2,95 (м, 2H), 1,90-0,95 (м, 13H).

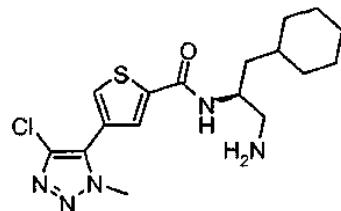
Пример 280. Получение N-[1S]-2-amino-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-циклогексилпропил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион вместо 2-{(2S)-2-амино-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}-1H-изоиндол-1,3(2H)-диона. ЖХМС (ES) m/z = 382,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,93 (с, 1H), 7,81 (м, 1H), 4,43 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,17 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,00-0,90 (м, 13H).

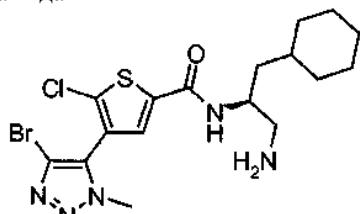
Пример 281. Получение N-[1S]-2-amino-1-(циклогексилметил)этил]-4-(4-хлор-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиенил)карбонил]амино}-3-циклогексилпропил]карбамат (100 мг, 0,22 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-il)-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата и количество NCS уменьшали до 1 экв. ЖХМС (ES) m/z = 382,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,15 (д, J=1 Гц, 1H), 8,08 (д, J=1 Гц, 1H), 4,45 (м, 1H), 4,16 (с, 3H), 3,14 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,00-0,90 (м, 13H).

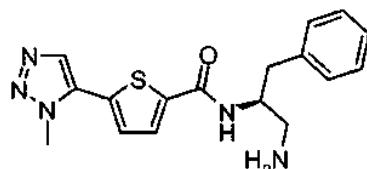
Пример 282. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(4-бром-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Раствор 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино]-3-циклогексилпропил]карбамата (140 мг, 0,29 ммоль, полученный в примере 280) и NBS (103 мг, 0,58 ммоль) в 2 мл ДМФА нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (5-65% ацетонитрила в H₂O с 1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения, 14,1 мг (8%), в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ES) m/z = 462,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,75 (с, 1Н), 4,43 (м, 1Н), 4,05 (с, 3Н), 3,17 (м, 1Н), 3,05 (м, 1Н), 2,00-0,90 (м, 13Н).

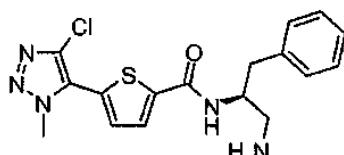
Пример 283. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 260 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(5-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамат (270 мг, 0,62 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 342,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,96 (с, 1Н), 7,75 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,31-7,22 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 4,21 (с, 3Н), 3,20 (м, 2Н), 2,99 (м, 2Н).

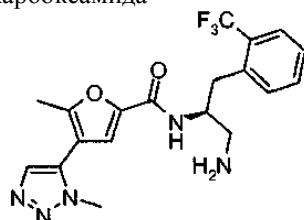
Пример 284. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат (68 мг, 0,15 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 376,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,82 (м, 1Н), 7,55 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,32-7,23 (м, 5Н), 4,55 (м, 1Н), 4,19 (с, 3Н), 3,20 (м, 2Н), 3,02 (м, 2Н).

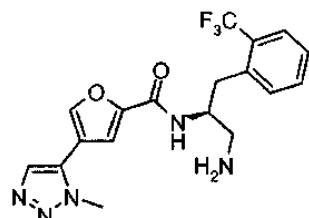
Пример 285. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат (см. Bach, T.; Kruger, L. Synlett 1998, 1185-1186) вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата. ЖХМС (ES) m/z = 408,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,09 (с, 1Н), 7,71 (м, 1Н), 7,55 (м, 2Н), 7,43 (м, 2Н), 4,68 (м, 1Н), 4,13 (с, 3Н), 3,25-3,15 (м, 4Н), 2,48 (с, 3Н).

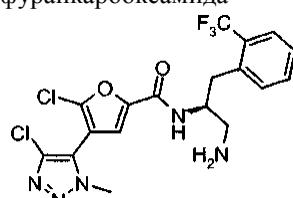
Пример 286. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 260 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-фуранил)карбонил}амино}-3-(2-(трифторметил)фенил)пропил]карбамат (200 мг, 0,4 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил}амино}-3-фенилпропил)карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 394,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,71 (д, 1H), 7,54 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 4,75 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 4H).

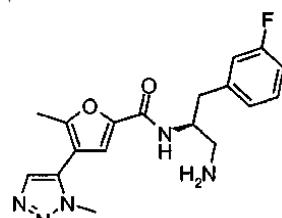
Пример 287. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранил]карбонил}амино}-3-(2-(трифторметил)фенил)пропил]карбамат (90 мг, 0,18 ммоль) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХМС (ES) m/z = 462,0/464,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,73 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,45 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,30-3,10 (м, 4H).

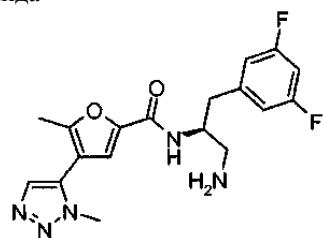
Пример 288. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[3-фторфенил]метил}этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-метил-2-фуранокарбоксилат вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата и использовали 2-{{(2S)-2-амино-3-[3-фторфенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион вместо 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона. ЖХМС (ES) m/z = 358,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,47 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,04 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).

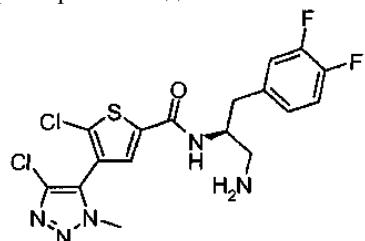
Пример 289. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{[3,5-дифторфенил]метил}этил}-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-метил-2-фуранокарбоксилат вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата и использовали 2-{{(2S)-2-амино-3-[3,5-дифторфенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион вместо 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона. ЖХМС (ES) m/z = 376,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 8,30 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 4,53 (м, 1H), 4,18 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 2,48 (с, 3H).

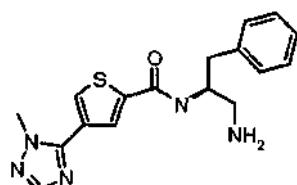
Пример 290. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



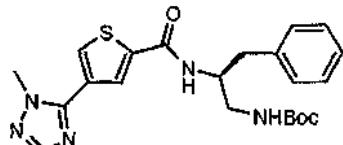
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (полученный в соответствии с примером 263) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата и следовали процедуре примера 269 для удаления защиты. ЖХМС (ES) m/z = 446,0/448,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ м.д. 7,88 (с, 1H), 7,20-7,15 (м, 3H), 4,53 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,00 (м, 2H).

Пример 291. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

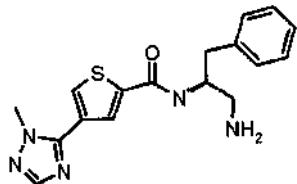


a) 1,1-Диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамат



Суспензию 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (полученный в соответствии с получением 22 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона) (200 мг, 0,455 ммоль), 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборинана (123 мг, 0,546 ммоль), ацетата калия (134 мг, 1,366 ммоль) и PdCl₂(dppf)₂ (16,7 мг, 0,023 ммоль) в безводном ТГФ (3 мл) загружали в герметично закрытую пробирку и нагревали до 80°C в течение 1 ч. Затем добавляли 5-иод-1-метил-1Н-1,2,4-триазол (114 мг, 0,546 ммоль), 2M карбоната натрия (0,34 мл, 0,683 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (26,3 мг, 0,023 ммоль). Смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи biotage (70% Н/E) с получением указанного в заголовке продукта (120 мг, 60%).

b) N-[(1S)-2-Амино-1-(фенилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид

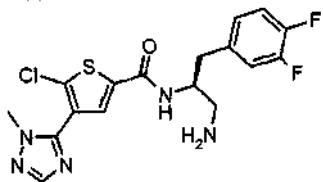


ТФУ (1 мл) добавляли к раствору 1,1-диметилэтил [(2S)-2-({[4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)-3-фенилпропил]карбамата (100 мг, 0,226 ммоль) в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой ВЭЖХ (10% орг. ~60% орг.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (90 мг, 87%). ЖХ-МС (ES) m/z = 342,2 (M+H)⁺,

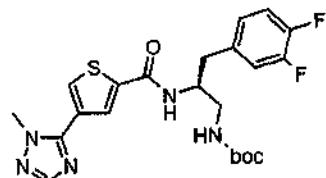
¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,23 (с, 1H), 8,03 (м, 2H), 7,22-7,31 (м, 5H), 4,60 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,10-3,20 (м, 2H), 3,00 (м, 2H).

Пример 292. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-

1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил [(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-{[4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)пропил]карбамат



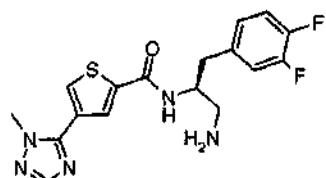
Это промежуточное соединение получали в соответствии с процедурой примера 291а) за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата. ЖХ-МС (ES) m/z = 478,2 ($M+H$)⁺.

b) N-{(1S)-2-Амино-1-[3,4-дифторфенил]метил}этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Раствор 1,1-диметилэтил [(2S)-3-(3,4-дифторфенил)-2-{[4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиенил]карбонил}амино)пропил]карбамата (279 мг, 0,497 ммоль) и NCS (133 мг, 0,993 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (3 мл) нагревали при 110°C в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной фланш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH:NH₄OH 9:1:1) с получением продукта в виде свободного основания, которое обрабатывали при помощи 0,13 мл 2н. водного раствора HCl (2 экв.) с получением 75 мг HCl соли в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 412 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,80 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,3-7,1 (м, 3H), 4,54 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,26 (д, J=7 Гц, 2H), 3,03 (д, J=8 Гц, 2H).

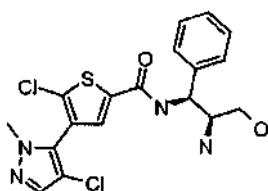
Пример 293. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3,4-дифторфенил]метил}-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



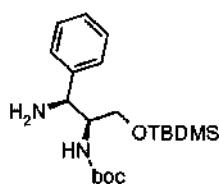
Указанное в заголовке соединение получали в виде не совсем белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата. Конечный продукт очищали колоночной фланш-хроматографией на силикагеле (ДХМ:MeOH:NH₄OH 9:1:1) с получением свободного основания, которое обрабатывали при помощи 2н. водного раствора HCl, с получением HCl соли. ЖХ-МС (ES) m/z = 378 ($M+H$)⁺,

¹Н ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (д, J=2 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2 Гц, 1H), 7,3-7,1 (м, 3H), 4,57 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,27 (д, J=8 Гц, 2H), 3,04 (д, J=8 Гц, 2H).

Пример 294. Получение N-[(1S,2S)-2-амино-3-гидрокси-1-фенилпропил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил [(1S,2S)-2-амино-1-{[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил]-2-фенилэтил]карбамат



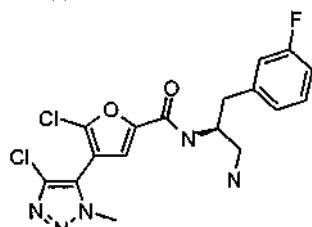
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с получением 1 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(1R,2R)-1-((1,1-диметилэтил)(диметил)силил)окси]метил-2-гидрокси-2-фенилэтилкарбамат (см. Veerisa, G.; Datta, Apurba. Stereoselective synthesis of chloramphenicol from D-serine. Tetrahedron Letters (1998), 39(46), 8503-8504) вместо 1,1-диметилэтил (2-гидрокси-2-фенилэтил)карбамата.

b) N-[(1S,2S)-2-Амино-3-гидрокси-1-фенилпропил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

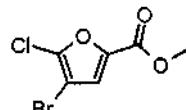
Это промежуточное соединение получали в соответствии с процедурой примера 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(1S,2S)-2-амино-1-((1,1-диметилэтил)(диметил)силил)окси]метил-2-фенилэтилкарбамат вместо 1,1-диметилэтил (2-амино-2-фенилэтил)карбамата. ЖХ-МС (ES) m/z = 425,0/427,0 ($M+H^+$)⁺

¹Н ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 7,86 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,56-7,38 (м, 5H), 5,50 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 3H).

Пример 295. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



a) Метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилат



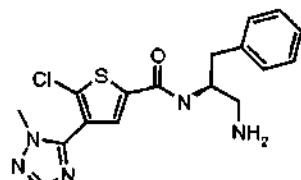
Изопропилмагнийхлорид (1,20 мл, 2,40 ммоль) добавляли по каплям к раствору метил 4,5-дibром-2-фуранкарбоксилата (568 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (16 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 30 мин и затем охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям раствор гексахлорэтана (568 мг, 2,401 ммоль) в ТГФ (1 мл) и полученную смесь перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением NH_4Cl (насыщ. водн.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли простой эфир и воду и водный слой сливал. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 0,34 г продукта, содержащего его изопропиловый эфир.

b) N-[(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил]-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид.

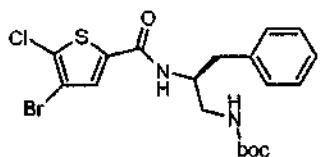
Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с процедурой примера 273 за исключением того, что использовали метил 4-бром-5-хлор-2-фуранкарбоксилат вместо метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилата и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. Конечный продукт очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl . ЖХ-МС (ES) m/z = 412,0/414,0 ($M+H^+$)⁺

¹Н ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ 7,44 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,98 (м, 1H), 4,55 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,25-2,98 (м, 4H).

Пример 296. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



a) 1,1-Диметилэтил ((2S)-2-{{[4-бром-5-хлор-2-тиенил]карбонил}амино}-3-фенилпропил)карбамат



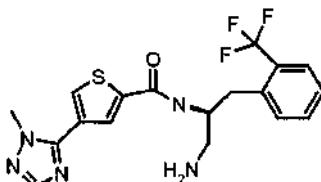
Раствор 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата (полученного в соответствии с получением 22) за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-фенилпропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона (200 мг, 0,455 ммоль) и NCS (61 мг, 0,455 ммоль) в ДМФА (3 мл) нагревали при 50°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи biotage (30% гексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке продукта (140 мг, 65%).

б) N-[(1S)-2-Амино-1-(фенилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-5-хлор-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. ЖХ-МС (ES) $m/z = 376,2$ ($M+H^+$),

^1H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,12 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,31-7,35 (м, 5H), 4,58 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,35 (м, 2H), 3,05 (м, 2H).

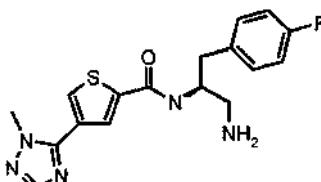
Пример 297. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата; ЖХ-МС (ES) $m/z = 410,2$ ($M+H^+$),

^1H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,33 (м, 2H), 7,73 (м, 1H), 7,41-7,56 (м, 4H), 4,70 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,36 (м, 2H), 3,18 (м, 2H).

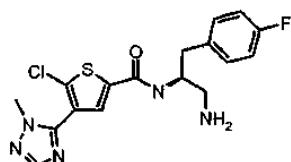
Пример 298. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. ЖХ-МС (ES) $m/z = 360,2$ ($M+H^+$),

^1H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,01-7,05 (м, 2H), 4,66 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,15 (м, 2H).

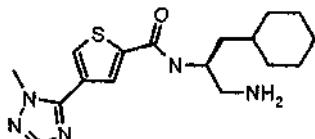
Пример 299. Получение N-[(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{[(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) $m/z = 394,2$ ($M+H^+$),

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,01-7,06 (м, 2H), 4,56 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,21 (м, 2H), 2,96 (м, 2H).

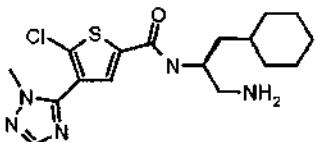
Пример 300. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-циклогексилпропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата. ЖХ-МС (ES) m/z = 348,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,27 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,11 (с, 3H), 3,16 (м, 1H), 3,02 (м, 1H), 1,17-1,95 (м, 13H).

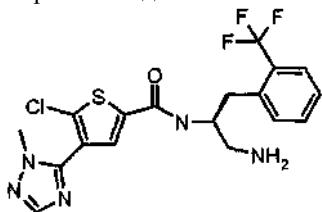
Пример 301. Получение N-[(1S)-2-амино-1-(циклогексилметил)этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-циклогексилпропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 382,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,10 (с, 1H), 7,82 (широкое с, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,16-3,30 (м, 1H), 2,98-3,10 (м, 1H), 1,06-1,96 (м, 13H).

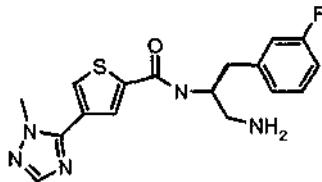
Пример 302. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 444,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,20 (широкое с, 1H), 7,86 (широкое с, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,42-7,56 (м, 3H), 4,63 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,09-3,27 (м, 4H).

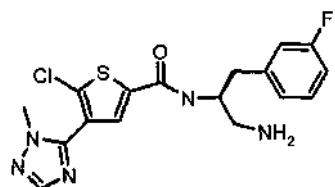
Пример 303. Получение N-[(1S)-2-амино-1-{(3-фторфенил)метил}этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3-фторфенил)пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата; ЖХ-МС (ES) m/z = 360,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (м, 2H), 7,30 (м, 1H), 7,06-7,13 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,09-3,27 (м, 4H).

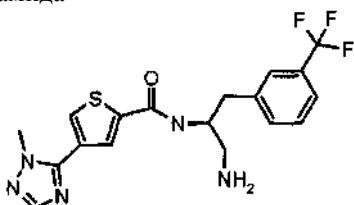
Пример 304. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3-фторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 394,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,10 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 6,97-7,11 (м, 3H), 4,52 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,96-3,26 (м, 4H).

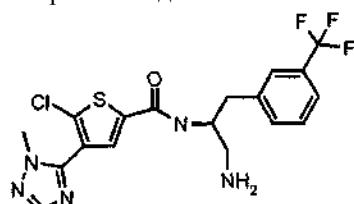
Пример 305. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{3-(трифторметил)фенил}метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 410,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,81 (с, 1H), 8,51 (д, J=1 Гц, 1H), 8,39 (д, J=1 Гц, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,50 (м, 2H), 4,66 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,30 (м, 2H), 3,15 (м, 2H).

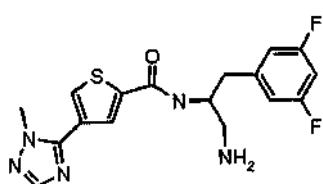
Пример 306. Получение N-((1S)-2-амино-1-{{3-(трифторметил)фенил}метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[3-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 440,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 8,53 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,50-7,64 (м, 4H), 4,56 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,10-3,27 (м, 4H).

Пример 307. Получение N-((1S)-2-амино-1-[(3,5-дифторфенил)метил]этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

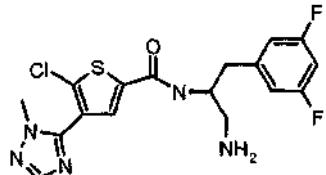


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-

бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 378,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,68 (с, 1H), 8,47 (д, J=1 Гц, 1H), 8,35 (д, J=1 Гц, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,80 (м, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,28 (м, 2H), 3,08 (м, 2H).

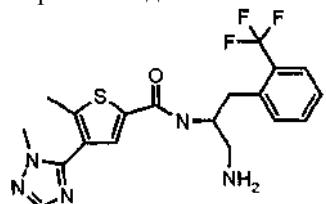
Пример 308. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[3,5-дифторфенил]метил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



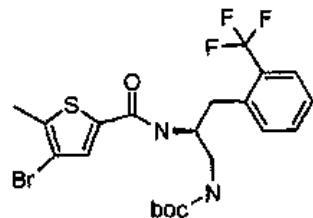
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифторфенил)пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 412,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,44 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,20-3,25 (м, 2H), 3,02-3,05 (м, 2H).

Пример 309. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



а) 1,1-Диметилэтил {(2S)-2-{{(4-бром-5-метил-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат



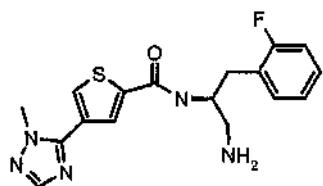
Это промежуточное соединение получали в соответствии с получением 22 за исключением того, что использовали 4-бром-5-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2002), 12(3), 491-495) вместо 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона.

б) N-((1S)-2-Амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил {(2S)-2-{{(4-бром-5-метил-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 424,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,68 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,52 (м, 1H), 7,43 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,16-3,28 (м, 4H), 2,59 (с, 3H).

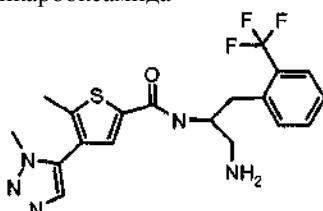
Пример 310. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-фторфенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2-фторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата; ЖХ-МС (ES) m/z = 360,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,60 (с, 1H), 8,43 (д, J=1 Гц, 1H), 8,24 (д, J=1 Гц, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,08 (м, 2H), 4,66 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,27 (м, 2H), 3,10 (с, 2H).

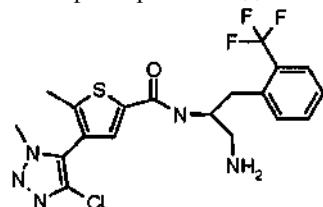
Пример 311. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-5-метил-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 260 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил {(2S)-2-{{(4-бром-5-метил-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. LC-MS (ES) m/z = 360,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,31 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,43 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,15-3,28 (м, 4H), 2,50 (с, 3H).

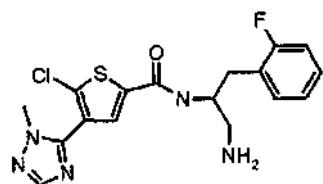
Пример 312. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-5-метил-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил {(2S)-2-{{(4-бром-5-метил-2-тиенил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 458,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,70 (м, 2H), 7,55 (м, 2H), 7,44 (м, 1H), 4,67 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,12-3,21 (м, 4H), 2,42 (с, 3H).

Пример 313. Получение N-((1S)-2-амино-1-{(2-фторфенил)метил}этил)-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

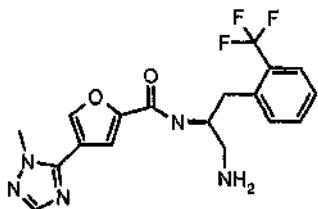


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-фторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 394,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,49 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,27-7,36 (м, 2H), 7,06-7,13 (м, 2H), 4,61 (м,

1H), 4,03 (c, 3H), 3,02-3,25 (m, 4H).

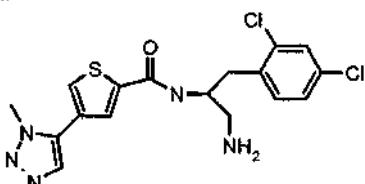
Пример 314. Получение N-((1S)-2-амино-1-{[2-(трифторметил)фенил]-метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-фуранкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-фуранил)карбонил]амино}-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 394,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,50 (c, 1H), 8,43 (c, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,61 (c, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,14 (c, 3H), 3,25 (m, 2H), 3,14 (m, 2H).

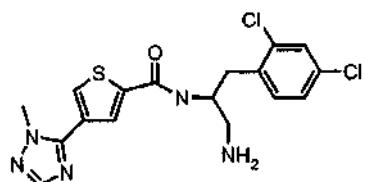
Пример 315. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[{(2,4-дихлорфенил)метил}этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 260 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2,4-дихлорфенил)пропил}карбамат (из получения 22) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 410,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,23 (c, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,47 (d, J=1 Гц, 1H), 7,41 (d, J=1 Гц, 1H), 7,25 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,30 (c, 3H), 3,11-3,28 (m, 4H).

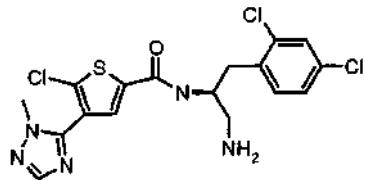
Пример 316. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[{(2,4-дихлорфенил)метил}этил]-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2,4-дихлорфенил)пропил}карбамат (из получения 22) вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил}карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 410,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,71 (c, 1H), 8,47 (d, J=1 Гц, 1H), 8,34 (d, J=1 Гц, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,23 (c, 3H), 3,14-3,22 (m, 4H).

Пример 317. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[{(2,4-дихлорфенил)метил}этил]-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

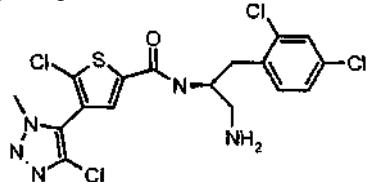


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2,4-дихлорфенил)пропил}карбамат вместо 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-

бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 446,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,65 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 4,68 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,10-3,23 (м, 4H).

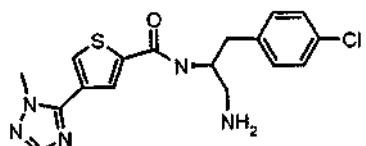
Пример 318. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(2,4-дихлорфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(2,4-дихлорфенил)пропил]карбамат (из получения 21) вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 480,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,80 (м, 1H), 7,48 (м, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,27 (м, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,08-3,14 (м, 4H).

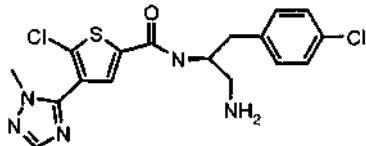
Пример 319. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-хлорфенил)метил]этил}-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 291 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 376,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,68 (с, 1H), 8,46 (д, J=1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1 Гц, 1H), 7,27-7,34 (м, 4H), 4,57 (м, 1H), 4,21 (с, 3H), 3,25 (м, 2H), 3,04 (м, 2H).

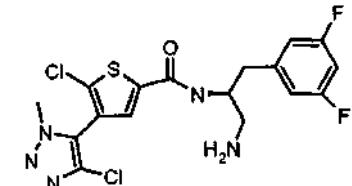
Пример 320. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(4-хлорфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 292 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,4-дифторфенил)пропил]карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 410,0 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,47 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,30 (м, 4H), 4,60 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 3,00 (м, 2H).

Пример 321. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

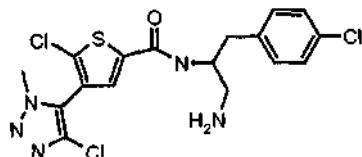


Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с при-

мером 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(3,5-дифторфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 446,0 ($M+H^+$),

^1H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 7,80 (с, 1H), 6,95 (м, 2H), 6,84 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,20 (м, 2H), 3,01 (м, 2H).

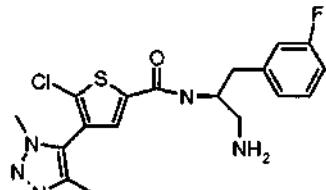
Пример 322. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[{(4-хлорфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



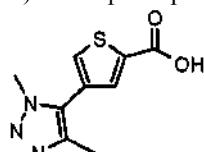
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с примером 261 за исключением того, что использовали 1,1-диметилэтил [(2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-(4-хлорфенил)пропил]карбамат вместо 1,1-диметилэтил ((2S)-2-{{(4-бром-2-тиенил)карбонил]амино}-3-фенилпропил)карбамата. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 444,0 ($M+H^+$),

^1H ЯМР (d_4 -MeOH, 400 МГц) δ 7,73 (с, 1H), 7,30 (м, 4H), 4,66 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,99 (м, 2H).

Пример 323. Получение N-{{(1S)-2-амино-1-[{(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида

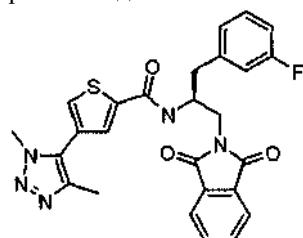


a) 4-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновая кислота



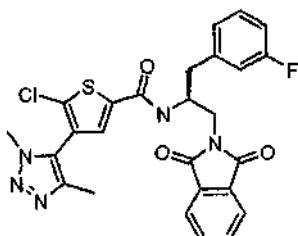
Это промежуточное соединение получали в соответствии с процедурой примера 269а) и б) за исключением того, что использовали 1,4-диметил-5-(трибутилстяннанил)-1Н-1,2,3-триазол (из получения 21) вместо 1-метил-5-(трибутилстяннанил)-1Н-1,2,3-триазола и использовали метил 4-бром-2-тиофенкарбоксилат вместо метил 4-бром-5-хлор-2-тиофенкарбоксилата. ЖХ-МС (ES) m/z = 224,2 ($M+H^+$).

b) 4-(1,4-Диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[{(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



Это промежуточное соединение получали в соответствии с процедурой примера 269с) за исключением того, что использовали 4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновую кислоту вместо 5-хлор-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоновой кислоты и использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2H)-дион вместо 2-{{(2S)-2-амино-3-[2-(трифторметил)фенил]пропил}-1Н-изоиндол-1,3(2H)-диона. ЖХ-МС (ES) m/z = 504,2 ($M+H^+$).

c) 5-Хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[{(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид



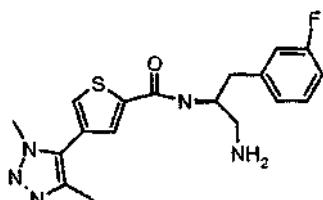
Раствор 4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида (254 мг, 0,454 ммоль) и NCS (60,6 мг, 0,454 ммоль) в N,N-диметилформамиде (ДМФА) (5 мл) нагревали при 40°C в течение ночи. Осуществляли поглощение реакционной смеси в EtOAc, смесь промывали H₂O × 3 и насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на колонке 25 г Biotage и элюировали смесью 50-100% EtOAc/тексан с получением 76 мг (28%) продукта в виде белого пенистого твердого вещества и 63 мг выделенного исходного вещества. ЖХ-МС (ES) m/z = 538,0 (M+H)⁺.

d) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид.

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 269d) за исключением того, что использовали 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид вместо 5-хлор-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(2-трифторметил)фенил]метил}этил)-4-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида. Конечное соединение очищали при помощи ОФ-ВЭЖХ и преобразовывали в HCl соль при помощи 2н. водного раствора HCl. ЖХ-МС (ES) m/z = 408,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,88 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,10 (м, 2H), 6,96 (м, 1H), 4,65 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,21 (м, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,06 (с, 3H).

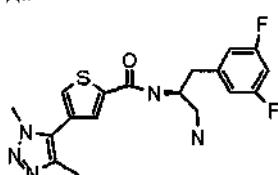
Пример 324. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 323a), b) и d) за исключением того, что использовали 4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамид вместо 5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-N-{(1S)-2-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-2-тиофенкарбоксамида. ЖХ-МС (ES) m/z = 374,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,09 (д, J=1 Гц, 1H), 8,06 (д, J=1 Гц, 1H), 7,31 (м, 1H), 7,16 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,20 (с, 3H), 3,23 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,47 (с, 3H).

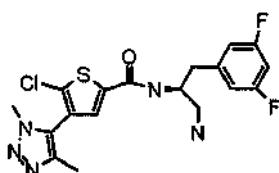
Пример 325. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,5-дифторфенил)метил]этил}-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 323a), b) и d) за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХ-МС (ES) m/z = 392,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 8,13 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 6,79 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,22 (с, 3H), 3,26 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 2,49 (с, 3H).

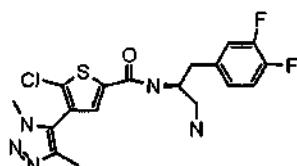
Пример 326. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,5-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 323 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,5-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХ-МС (ES) m/z = 426,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,88 (с, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,82 (м, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,22 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 2,34 (с, 3H).

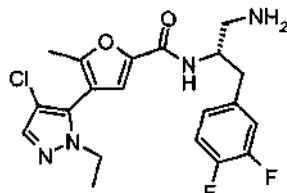
Пример 327. Получение N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида



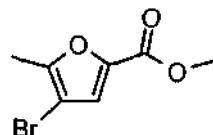
Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества в соответствии с процедурой примера 323 за исключением того, что использовали 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дион вместо 2-[(2S)-2-амино-3-(3-фторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-диона. ЖХ-МС (ES) m/z = 426,2 (M+H)⁺,

¹Н ЯМР (d₄-MeOH, 400 МГц) δ 7,87 (с, 1H), 7,12-7,26 (м, 3H), 4,62 (м, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,21 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 2,36 (с, 3H).

Пример 328. N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид

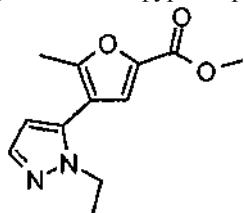


а) Метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат



К раствору метил 4,5-дигалоген-2-фуранкарбоксилата (4,5 г, 15,85 ммоль) и хлорида бис(трифенилfosфин)палладия(II) (0,38 г, 0,541 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре добавляли хлор(метил)цинк (15 мл, 30 ммоль) по каплям. После перемешивания в течение 10 ч реакцию гасили при помощи NH₄Cl (насыщ.) (50 мл). Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (50 мл × 3) и собранные органические слои сушили над MgSO₄. Растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/гексан 10-20%) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 72%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 220 (M+H)⁺.

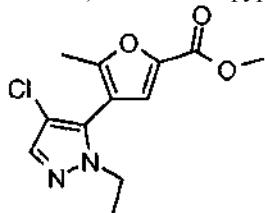
б) Метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилат



В 100-мл герметично закрытую колбу добавляли 1-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1Н-пиразол (2,2 г, 9,91 ммоль), карбонат калия (2,84 г, 20,54 ммоль), метил 4-бром-5-метил-2-фуранкарбоксилат (1,5 г, 6,85 ммоль) и бис(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,175 г, 0,34 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (6 мл) и H₂O (1 мл). После перемешивания в течение 2 ч при 72°C реакционный раствор разбавляли при помощи ДХМ (50 мл) и промывали при помощи H₂O. Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле [EtOAc/гексан, 10-30%] с по-

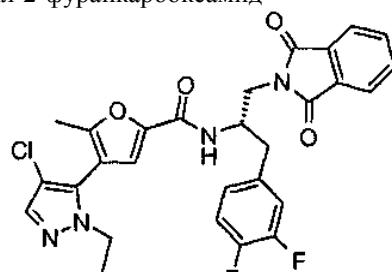
получением продукта [1,1 г, 68,6%] в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 235 (M+H)⁺.

с) Метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилат



Смесь метил 4-(1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (950 мг, 4,06 ммоль) и NCS (650 мг, 4,87 ммоль) в ТГФ (10 мл) нагревали при 70°C в герметично закрытой пробирке. Через 2 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 10-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (970 мг, 89%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 269 (M+H)⁺.

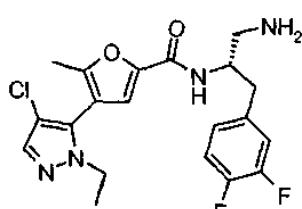
д) 4-(4-Хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-2-фуранкарбоксамид



К раствору метил 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксилата (500 мг, 1,86 ммоль) в ТГФ/H₂O (5 мл/1 мл) добавляли KOH (500 мг, 8,91 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали, разбавляли при помощи H₂O (2 мл) и pH доводили до 3. Смесь экстрагировали при помощи ДХМ (10 мл × 3). Собранные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенной кислоты (460 мг, 97%), которую использовали непосредственно без дополнительной очистки: ЖХ-МС (ES) m/z = 255 (M+H)⁺.

К указанной выше кислоте (221 мг, 0,869 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 25°C добавляли PyBrOP (480 мг, 1,03 ммоль) одной порцией, с последующим добавлением DIPEA (1,0 мл, 5,73 ммоль). Через 10 мин к реакционному раствору добавляли 2-[(2S)-2-амино-3-(3,4-дифторфенил)пропил]-1Н-изоиндол-1,3(2Н)-дion (250 мг, 0,79 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (диоксид кремния, 30-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (401 мг, 92%) в виде белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 553 (M+H)⁺.

е) N-{(1S)-2-Амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид



При комнатной температуре NH₂NH₂ (0,5 мл, 15,93 ммоль) добавляли к 4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-N-{(1S)-2-(3,4-дифторфенил)-1-[(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)метил]-5-метил-2-фуранкарбоксамиду (260 мг, 0,47 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 48 ч растворитель удаляли в вакууме. Осуществляли поглощение полученного остатка в ДХМ (20 мл) и промывали при помощи H₂O (20 мл × 3).

К ДХМ раствору добавляли HCl (36%, 10 мл, 120 ммоль). Через 1 ч водную фазу отделяли и промывали при помощи ДХМ (30 мл × 3). Воду удаляли в условиях высокого вакуума с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 69,7%) в виде не совсем белого твердого вещества: ЖХ-МС (ES) m/z = 423 (M+H)⁺.

ЯМР (¹D-¹³C-¹H, 400 МГц) δ м.д. 7,59 (с, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 7,13-7,08 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,06 (кв., J=7,3 Гц, 2H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,36 (с, 3H) и 1,33 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Пример 329. Композиция капсул.

Пероральную лекарственную форму для введения соединения по настоящему изобретению полу-

чают путем заполнения стандартной двухкомпонентной желатиновой капсулы ингредиентами в количествах, указанных в табл. I ниже.

Таблица I

ИНГРЕДИЕНТЫ	КОЛИЧЕСТВА
N-[2-амино-1-(фенилметил) этил]-4-бром-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид (Соединение Примера 1)	25 мг
Лактоза	55 мг
Тальк	16 мг
Стеарат магния	4 мг

Пример 330. Парентеральная композиция для инъекций.

Лекарственную форму для введения соединения по настоящему изобретению путем инъекции получают путем перемешивания 1,5 мас.% N-(2-амино-1-фенилэтил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамида (соединение примера 2) в 10 об.% пропиленгликоля в воде.

Пример 331. Композиция таблеток.

Сахарозу, дигидрат сульфата кальция и ингибитор АКТ, указанные в табл. II ниже, смешивают и гранулируют в указанных количествах с 10% раствором желатина. Мокрые гранулы просеивают через сито, сушат, смешивают с крахмалом, тальком и стеариновой кислотой; просеивают через сито и прессыают в таблетки.

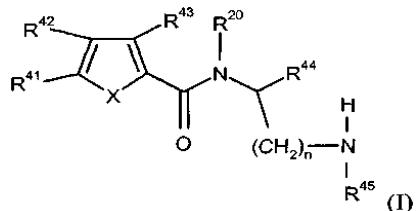
Таблица II

ИНГРЕДИЕНТЫ	КОЛИЧЕСТВА
N-[2-амино-1-(фенилметил) этил]-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиофенкарбоксамид (Соединение Примера 3)	20 мг
сульфат кальция, дигидрат	30 мг
сахароза	4 мг
крахмал	2 мг
тальк	1 мг
стеариновая кислота	0,5 мг

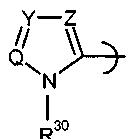
Хотя выше были проиллюстрированы предпочтительные варианты воплощения настоящего изобретения, должно быть понятно, что изобретение не ограничивается конкретными указаниями, раскрытыми в настоящей заявке, и что возможны модификации, входящие в объем следующей далее формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где R⁴¹ выбран из хлора, этила, метила и метокси;
R⁴² представляет собой



где Q представляет собой азот, Y представляет собой -CH- и Z представляет собой -C(R⁴⁸)- и R³⁰ выбран из метила и этила;

R^{48} выбран из водорода, метила, хлора и брома;
 R^{43} представляет собой водород;
 R^{44} представляет собой $-CH_2$ -фенил, где фенил замещен одним или двумя заместителями, выбранными из фтора и трифторметила;
 R^{45} представляет собой водород;
 R^{20} представляет собой водород;
Х выбран из O и S;
п имеет значение 1;
или его фармацевтически приемлемая соль.

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1-этил-4-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[[3-(трифторметил)фенил]метил]этил)-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(4-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(1,4-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид и

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-этил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-фуранкарбоксамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-2-тиоференкарбоксамид;

N-((1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил)-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид;

N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой N-{(1S)-2-амино-1-[(3-фторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-тиоференкарбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, представляющее собой N-{(1S)-2-амино-1-[(3,4-дифторфенил)метил]этил}-5-хлор-4-(4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фуранкарбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или облегчения тяжести заболевания или состояния, выбранного из рака и артрита.

7. Применение по п.6, где указанный рак выбран из рака головного мозга (gliомы), глиобластом, синдрома Bannayan-Zonana, болезни Коудена, болезни Lhermitte-Duclos, рака молочной железы, воспалительного рака молочной железы, опухоли Вильмса, саркомы Эвинга, рабдомиосаркомы, эпендиомы, мелулобластомы, рака толстой кишки, головы и шеи, легкого, печени, меланомы, рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, саркомы, остеосаркомы, гиганто-клеточной опухоли кости, рака щитовидной железы, лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, волосисто-клеточного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, хронического нейтрофильного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазматитомы, иммунобластного крупно-клеточного лейкоза, мантийно-клеточного лейкоза, множественной миеломы, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза, злокачественной лимфомы, ходжкинской лимфомы, неходжкинской лимфомы, лимфобластной Т-клеточной лимфомы, лимфомы Беркитта, фолликулярной лимфомы, нейробластомы, рака мочевого пузыря, уротелиального рака, рака вульвы, цервикального рака, рака эндометрия, рака мочеиспускательной системы, мезотелиомы, рака пищевода, рака слюнной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака желудка, назофарингеального рака, буккального рака, рака полости рта, GIST (желудочно-кишечной стромальной опухоли) и тестикулярного рака.

8. Применение по п.7, где указанный рак выбран из рака головного мозга (gliомы), глиобластом, синдрома Bannayan-Zonana, болезни Коудена, болезни Lhermitte-Duclos, рака молочной железы, толстой кишки, головы и шеи, легкого, печени, меланомы, рака яичников, поджелудочной железы, предстательной железы, саркомы и рака щитовидной железы.

9. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, дополнительно включающая по меньшей мере одно противоопухоловое средство.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, где по меньшей мере одно противоопухоловое средство выбрано из группы, по существу, состоящей из средств, направленных против организации микротрубоб-

чек, платиновых координационных комплексов, алкилирующих средств, антибиотиков, ингибиторов топоизомеразы II, антиметаболитов, ингибиторов топоизомеразы I, гормонов и гормональных аналогов, ингибиторов путей сигнальной трансдукции; ингибиторовangiогенеза, связанного с нерецепторными тирозиновыми киназами; иммунотерапевтических средств; проапоптических средств и ингибиторов передачи сигнала клеточного цикла.

Список последовательностей

<110> SEEFELD, Mark A.
 ROUSE, Meagan B.
 HEERDING, Dirk A.
 PEACE, Simon
 YAMASHITA, Dennis S
 McNULTY, Kenneth C

<120> ИНГИБИТОРЫ АКТИВНОСТИ Akt

<130> PU62316

<150> 60/888586
 <151> 2007-02-07

<160> 5

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1
 <211> 14
 <212> Белок
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Биотинилированный синтетический пептид

<400> 1
 Ala Arg Lys Arg Glu Arg Ala Tyr Ser Phe Gly His His Ala
 1 5 10

<210> 2
 <211> 26
 <212> ДНК
 <213> Искусственная последовательность

<220>
 <223> Праймер

<400> 2

tatataggat ccatgagcga cgtggc	26
<210> 3	
<211> 29	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<400> 3	
aaatttctcg agtcaggccg tgctgctgg	29
<210> 4	
<211> 25	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 4	
acctggcggc cacgctactt cctcc	25
<210> 5	
<211> 23	
<212> ДНК	
<213> Искусственная последовательность	
<220>	
<223> Праймер	
<400> 5	
ctcgagcatg caactagagg gcc	23

