

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **016071**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.01.30

(21) Номер заявки
200702493

(22) Дата подачи заявки
2006.05.15

(51) Int. Cl. **C07D 333/40** (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ФЛАВИВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) **60/680,482**

(32) **2005.05.13**

(33) **US**

(43) **2008.04.28**

(86) **PCT/CA2006/000786**

(87) **WO 2006/119646 2006.11.16**

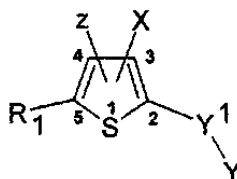
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИРОКЕМ ФАРМА ИНК. (СА)

(56) **CA-2385972**
WO-9849162
CA-2496680

(72) Изобретатель:
Дени Реал, Пуассон Карл, Дас
Санджой Кумар, Моторина
Ирина, Редж Рабиндра, Яннопулос
Константин Г., Чань Чунь Кун Лаваль
(СА)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Соединения, представленные формулой I
(I)



или их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, где R₁, X, Y, Y₁ и Z являются такими, как определено в описании, которые могут использоваться для лечения инфекций вируса Flaviviridae.

B1**016071****016071****B1**

Настоящая заявка заявляет приоритет предварительной заявки на патент США № 60680482, поданной 13 мая 2005 г.

Настоящее изобретение относится к новым соединениям и способу лечения или предотвращения инфекций *Flavivirus* с использованием новых соединений.

Гепатит представляет собой заболевание, распространенное по всему миру. Обычно он имеет вирусную природу, хотя известны и другие случаи. Вирусный гепатит общепризнанно является наиболее обычной формой гепатита. Ежегодно гепатит поражает около 750000 американцев, и среди них более 150000 заражается вирусом гепатита С ("HCV").

HCV представляет собой вирус с положительной цепью РНК, принадлежащий к семейству *Flaviviridae*, и имеет ближайшее отношение к вирусам инфекционных заболеваний, которые включают вирус чумы свиней и вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV). Предполагается, что репликация HCV происходит через продуцирование комплементарной отрицательно скрученной цепи РНК. Вследствие недостатка эффективной культуры системы репликации вируса частицы HCV были выделены из смешанной (от нескольких доноров) плазмы человека, и с помощью электронной микроскопии было показано, что они имеют диаметр примерно 50-60 нм. Геном HCV представляет собой одноцепочечную положительно-смысловую РНК примерно в 9600 т.п.н., кодирующую полипротеин из 3009-3030 аминокислот, которые проникают ко- и посттрансляционно в зрелые белки вируса (ядро, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B). Предполагается, что структурированные гликопротеины E1 и E2 входят в липидную оболочку вируса и образуют стабильные гетеродимеры. Также предполагается, что структурированные белки ядра взаимодействуют с геномом вирусной РНК с образованием нуклеокапсида. Неструктурированные белки, обозначаемые NS2-NS5, включают белки с ферментативными функциями, вовлеченные в репликацию вируса и процессинг белков, включая полимеразу, протеазу и геликазу.

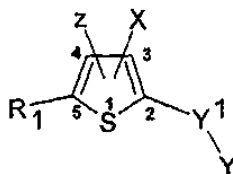
Основным источником заражения HCV является кровь. Значимость инфекции HCV в качестве проблемы здравоохранения иллюстрируется широкой распространенностью среди групп риска. Например, от 60 до 90% людей, страдающих гемофилией, и более 80% лиц, злоупотребляющих внутривенным применением наркотиков, в западных странах хронически инфицированы HCV. Для лиц, злоупотребляющих внутривенным применением наркотиков, распространенность колеблется от 28 до 70% в зависимости от исследованных групп населения. Доля новых случаев появления инфекции HCV, связанная с последствиями переливания крови, значительно снизилась за последнее время благодаря успехам в развитии диагностических инструментов, используемых для скрининга среди доноров крови.

Единственным доступным в настоящее время лечением, доступным при инфекции HCV, является интерферон- α (IFN- α). Однако в соответствии с различными клиническими исследованиями только у 70% пациентов, прошедших лечение, нормализуются уровни аланинаминотрансферазы (ALT) в сыворотке крови и после прекращения лечения IFN у от 35 до 45% из них снова наблюдается рецидив. В общем, только от 20 до 25% пациентов имеют продолжительную ответную реакцию на IFN. Клинические исследования показали, что комбинированное лечение с использованием IFN и рибавирина (RIBA) дает превосходный клинический ответ по сравнению с применением только IFN.

Соответственно, имеется существенная необходимость в разработке противовирусных агентов с целью применения для лечения или предотвращения инфекций *Flavivirus*.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу I

(I)

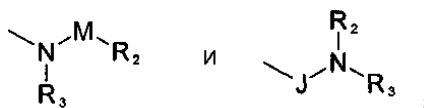


или их фармацевтически приемлемым солям;

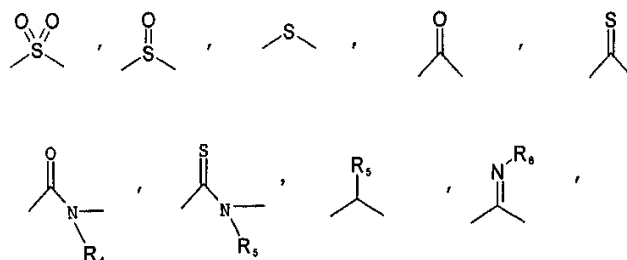
где R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила, необязательно замещенного $-C(O)-C_{3-12}$ циклоалкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_{4-12}$ циклоалкенила, необязательно замещенного 5-12-членного спирогетероциклоалкила и необязательно замещенного 8-12-членного спирогетероциклоалкенила;

Z выбирают из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

X выбирают из



M выбирают из

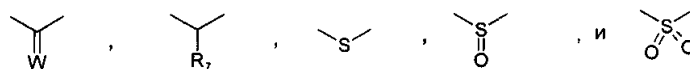


и связи,

каждый из R_2 , R_3 и R_6 независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

J выбирают из



W выбирают из O, S и NR_8 ;

R_7 выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила и необязательно замещенного C_{7-16} аралкила;

R_8 выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

Y^1 выбирают из связи, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

Y выбирают из $COOR_9$, $COCOOR_9$, $P(O)OR_aOR_b$, $S(O)OR_9$, $S(O)_2OR_9$, тетразола, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, $CON(R_9)-SO_2-R_9$, $CONR_9OH$ и галогена;

каждый из R_9 , R_{10} и R_{11} независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R_{10} и R_{11} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил; и

каждый из R_a и R_b независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила,

необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R_a и R_b , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В другом аспекте разработан способ лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae в организме хозяина, включающий введение хозяину терапевтически эффективного количества соединения, композиции или комбинации по изобретению.

В другом аспекте разработана фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В другом аспекте разработана комбинация, включающая соединение по изобретению и один или несколько дополнительных агентов, выбранных из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов и антисмысловых агентов.

В следующем аспекте разработано применение соединения, композиции или комбинации по изобретению для лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae в организме хозяина.

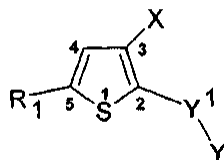
Еще в одном аспекте разработано применение соединения, композиции или комбинации по изобретению для ингибирования или снижения активности вирусной полимеразы в организме хозяина.

В следующем аспекте разработано применение соединения, композиции или комбинации по изобретению для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae в организме хозяина.

В одном варианте осуществления изобретения соединения по настоящему изобретению включают те из них, где присутствуют следующие варианты воплощения либо независимо, либо в сочетании.

В соответствии с аспектом, относящимся к соединению или способу, соединения по настоящему изобретению представлены формулой IA

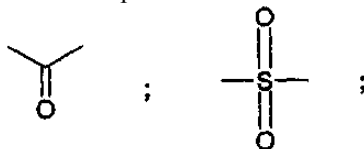
(IA)



или соответствующими фармацевтически приемлемыми солями;

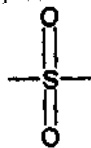
где каждый из X, Y¹, Y и R₁ является таким, как определено выше, и каждая из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, гетероциклических, гетероарильных, гетероаралкильных, гетероциклоалкильных, циклоалкильных и циклоалкенильных групп необязательно является замещенной.

В одном варианте осуществления M выбирают из



и связи.

В следующем варианте осуществления M представляет собой



В альтернативном варианте осуществления M представляет собой



В одном варианте осуществления J выбирают из



и



где W является таким, как определено выше.

В альтернативном варианте осуществления J представляет собой



В следующем варианте осуществления J представляет собой

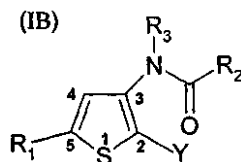


В следующем варианте осуществления Y¹ выбирают из CH₂, C=CH, CH₂-CH₂ и связи.

В следующем варианте осуществления Y¹ представляет собой связь.

В следующем варианте осуществления Y¹-Y представляет собой COOH.

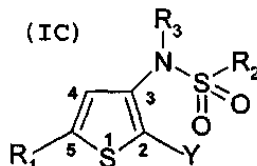
В соответствии со следующим аспектом, относящимся к соединению или способу, соединения по настоящему изобретению представлены формулой IB



или соответствующими фармацевтически приемлемыми солями;

где каждый из X, Y¹, Y и R₁ является таким, как определено выше, и каждая из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, гетероциклических, гетероарильных, гетероаралкильных, гетероциклоалкильных, циклоалкильных и циклоалкенильных групп необязательно является замещенной.

В соответствии с аспектом, относящимся к соединению или способу, соединения по настоящему изобретению представлены формулой IC



или соответствующими фармацевтически приемлемыми солями;

где каждый из X, Y, R₁, R₂ и R₃ является таким, как определено выше, и каждая из вышеуказанных алкильных, алкенильных, алкинильных, арильных, аралкильных, гетероциклических, гетероарильных, гетероаралкильных, гетероциклоалкильных, циклоалкильных и циклоалкенильных групп необязательно является замещенной.

В соответствии со следующим аспектом изобретения R₁ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил (например, цикlopентил, циклогексил, циклогептил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, C₄₋₁₂циклоалкенил (например, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, -C(O)-C₃₋₁₂циклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, -C(O)-C₄₋₁₂циклоалкенил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, 5-12-членный спирогетероциклоалкил (например, 2,4-диоксо-1,3-дизаспиро[4.5]дец-8-ил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или 8-12-членный спирогетероциклоалкенил (например, 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇.

R₁₇ представляет собой галоген, оксо, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, NHCON, -N(C₁₋₄алкил)CON, -N(C₁₋₄алкил)COC₁₋₄алкил, -NHCOC₁₋₄алкил, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, карбокси, -C(O)OC₁₋₄алкил, гидроксил, C₁₋₄алкокси, нитро, нитрозо, азида, циано, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂C₁₋₄алкил или NHSO₂C₁₋₄алкил.

В соответствии со следующим аспектом изобретения R₂ представляет собой H, C₁₋₁₂алкил (например, метил или этил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, C₂₋₁₂алкенил (например, этенил или пропенил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, C₂₋₁₂алкинил (например, этинил или пропирил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, C₆₋₁₄арил (например, фенил или нафтил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈, или C₇₋₁₆аралкил (например, бензил, фенетил, фенпропил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₈, 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₉, 6-18-членный гетероаралкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₉, 3-12-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₂₀, или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₂₀.

R₁₈ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCON, -N(C₁₋₄алкил)CON, -N(C₁₋₄алкил)COC₁₋₄алкил, -NHCOC₁₋₄алкил, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, карбокси, -C(O)OC₁₋₄алкил, гидроксил, C₁₋₆алкокси, нитро, нитрозо, азида, циано, S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂C₁₋₄алкил, -NHSO₂C₁₋₄алкил, 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный R₂₁, 6-18-членный гетероаралкил, незамещенный или замещенный R₂₁, 3-12-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный R₁₇, или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный R₁₇.

R₁₉ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCON, -N(C₁₋₄алкил)CON, -N(C₁₋₄алкил)COC₁₋₄алкил, -NHCOC₁₋₄алкил, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, карбокси, -C(O)OC₁₋₄алкил, гидроксил, C₁₋₆алкокси, нитро, нитрозо, азида, циано, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂C₁₋₄алкил, -NHSO₂C₁₋₄алкил, C₆₋₁₀арил, незамещенный или замещенный R₂₁, C₆₋₁₀арилокси, незамещенный или замещенный R₂₁, или C₇₋₁₀арилалкил, незамещенный или замещенный R₂₁.

членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} .

В одном варианте осуществления Y выбирают из $COOR_9$, $COCOOR_9$, $CON(R_9)SO_2R_9$, $P(O)OR_aOR_b$, $S(O)_2OR_9$, тетразола, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$ и $CONR_9OH$.

В следующем варианте осуществления любой из R_a , R_b , R_9 , R_{10} и R_{11} , каждый независимо, выбирают из H , необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила.

В соответствии со следующим аспектом изобретения каждый из R_9 , R_{10} и R_{11} независимо представляет собой H , C_{1-12} алкил (например, метил или этил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{2-12} алкенил (например, этенил или пропенил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{2-12} алкинил (например, этинил или пропирил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{6-14} арил (например, фенил или нафтил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{18} , или C_{7-16} аралкил (например, бензил, фенетил, фенпропил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{18} , 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , 6-18-членный гетероаралкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , 3-12-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} ; альтернативно, R_{10} и R_{11} , взятые вместе с атомом азота, образуют 3-10-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , или 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} .

В соответствии со следующим аспектом изобретения каждый из R_a и R_b независимо представляет собой C_{1-12} алкил (например, метил или этил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{2-12} алкенил (например, этенил или пропенил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{2-12} алкинил (например, этинил или пропирил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , C_{6-14} арил (например, фенил или нафтил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{18} , или C_{7-16} аралкил (например, бензил, фенетил, фенпропил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{18} , 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , 6-18-членный гетероаралкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , 3-12-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} ;

или R_a и R_b , взятые вместе с атомом кислорода, образуют 5-10-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} , или 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{19} .

В следующем варианте осуществления каждый из R_a , R_b , R_9 , R_{10} и R_{11} независимо выбирают из H и необязательно замещенного C_{1-6} алкила.

В следующем варианте осуществления каждый из R_a , R_b , R_9 , R_{10} и R_{11} независимо выбирают из H и метила.

В следующем варианте осуществления каждый из R_a , R_b , R_9 , R_{10} и R_{11} представляет собой H .

В одном варианте осуществления Y выбирают из $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$ и $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$.

В следующем варианте осуществления Y выбирают из $COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$ и $CONR_9CH_2COOR_9$.

В следующем варианте осуществления Y представляет собой $COOH$.

В следующем варианте осуществления Y представляет собой $CONH_2$.

В следующем варианте осуществления Y представляет собой $CONHCH_2COOH$.

В следующем варианте осуществления Y представляет собой $COOCH_3$.

В соответствии со следующим аспектом изобретения Y^1 представляет собой связь, C_{1-6} алкил (например, метил или этил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{17} , C_{2-6} алкенил (например, этенил или пропенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{17} , или C_{2-6} алкинил (например, этинил или пропирил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{17} .

В следующих вариантах осуществления R_3 выбирают из H , необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 5-18-членного гетероциклоалкила;

R_3 представляет собой C_{1-12} алкил;

R_3 представляет собой C_{3-12} циклоалкил;

R_3 представляет собой C_{7-16} аралкил;

R_3 представляет собой 3-12-членный гетероцикл;

R_3 представляет собой 5-12-членный гетероарил;

R_3 представляет собой 5-7-членный гетероцикл, 5-7-членный гетероарил или C_{5-7} циклоалкил, которые необязательно являются замещенными; или

R_3 представляет собой 6-7-членный гетероцикл, 5-7-членный гетероарил или C_{6-7} циклоалкил, которые необязательно являются замещенными.

В следующем варианте осуществления R_3 выбирают из H, метила, этила, изопропила, циклопропила, циклогексила, пиперидинила, $N(C_{1-6}$ алкил)пиперидинила (например, N-метилпиперидинил), пиперазинил, пирролидинила, азетидинила, азиридинила, пиперидинилметила, диоксанила, гексагидротиопирана, метилазепанила, $N(C_{1-6}$ алкил)пиперидинилметила, диоксоланила, тетрагидротиопирана, диоксоланилметила, диоксанилметила и азепанила; любой из которых необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино,

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_3 выбирают из аллила, пиридинила, пиридинилметила, фенила и бензила; любой из которых необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В одном варианте осуществления R_3 представляет собой циклогексил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} алкила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ и циано;

где R_f , R_g и R_h в каждом случае представляют собой, независимо, H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил.

В одном варианте осуществления R_3 представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)NHR_f$, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ и циано;

где R_f , R_g и R_h в каждом случае представляют собой, независимо, H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил.

В одном варианте осуществления R_3 представляет собой $N(C_{1-6}$ алкил)пиперидинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)NHR_f$, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, NR_gR_h , $C(O)OR_f$ и циано;

где R_f , R_g и R_h в каждом случае представляют собой, независимо, H или C_{1-6} алкил.

В соответствии со следующим аспектом изобретения R_3 представляет собой C_{1-12} алкил (например, метил, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , или C_{6-14} арил (на-

пример, фенил или нафтил, в особенности фенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{18} .

В одном варианте осуществления R_3 представляет собой циклогексил, N-метилпиперидинил, N-этилпиперидинил, N-пропилпиперидинил, гексагидротиопиранил, азепанил, метилазепанил, тетрагидропиранил, пиперидинилметил, пиридинил, пиридинилметил, тетрагидротиопиранил, диоксоланилметил, диоксанилметил. N-изопропилпиперидинил, N-бутилпиперидинил, N-пентилпиперидинил, N-гексилпиперидинил, N-циклогексилпиперидинил, N-ацетилпиперидинил, N-бензилпиперидинил, гидроксициклогексил, оксоциклогексил, гидроксиминоциклогексил, аминокциклогексил или метоксициклогексил.

В следующих вариантах осуществления R_3 выбирают из H, метила, изопропила, пиперидинила, пиперидинилметила, диоксоланила и циклогексила;

R_3 представляет собой циклогексил;

R_3 представляет собой N-метил-4-пиперидинил;

R_3 представляет собой гидроксциклогексил;

R_3 представляет собой 4-гидроксциклогексил;

R_3 представляет собой метоксициклогексил;

R_3 представляет собой 4-метоксициклогексил;

R_3 представляет собой диоксоланил;

R_3 представляет собой изопропил;

R_3 представляет собой циклопентил;

R_3 представляет собой фенил;

R_3 представляет собой H или метил;

R_3 представляет собой H;

R_3 представляет собой метил; или

R_3 представляет собой бензил, тифенилметил или фуранилметил.

В дополнительных вариантах осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный 3-6-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-7-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из тиенила, фуранила, пиридинила, оксазолила, тиазолила, пирролила, бензофуранила, индолила, бензоксазолила, бензотиенила, бензотиазолила и хинолинила, любой из которых необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арил-окси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из пиперазинила и пирролидинила, любой из которых необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из тиенила, фуранила, пиридинила, пирролила, индолила, пиперазинила и бензотиенила.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой C_{1-12} алкил, который необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой C_{3-12} циклоалкил, который необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой C_{5-12} циклоалкил, который необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой C_{5-7} циклоалкил, который необязательно является замещенным.

В одном варианте осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный C_{6-7} циклоалкил.

В одном варианте осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный C_6 циклоалкил.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогептила, 2-(циклопентил)этила, метила, этила, винила, пропила, пропенила, изопропила, бутила, бутенила, изобутила, пентила, неопентила или трет-бутила, любой из которых может быть необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азидо, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 3-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой циклогексил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_f , SO_2R_f , $PO_3R_cR_d$, $CONR_gR_h$, C_{1-6} алкила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, $C(O)NHR_f$, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, NR_gR_h , $C(O)OR_f$, циано, азидо, амидино и гуанидино;

где R_f , R_c , R_d , R_g и R_h в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 6-18-членный гетероаралкил, необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 4-18-членный гетероциклоалкил или C_{6-10} аралкил.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_2 представляет собой циклогексил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, SO_2R_f , $CONR_gR_h$, C_{1-6} алкила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, $C(O)NHR_f$, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, NR_gR_h , $C(O)OR_f$, циано и азидо;

где R_f , R_g и R_h в каждом случае независимо представляют собой H, C_{1-6} алкил, C_{6-10} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 6-18-членный гетероаралкил, необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 4-18-членный гетероциклоалкил, C_{7-12} аралкил или C_{6-10} аралкил.

В одном варианте осуществления R_2 представляет собой циклогексил, замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкила, галогена, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила или C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси и C_{2-6} алкинилокси.

В соответствии со следующим аспектом изобретения R_2 представляет собой C_{3-12} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , или C_{6-14} арил (например, фенил или нафтил, в особенности фенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{18} .

В следующих вариантах осуществления

R_2 представляет собой циклогексил, замещенный C_{1-6} алкилом;

R_2 представляет собой циклогексил, замещенный C_{1-3} алкилом;

R_2 представляет собой 4-метилциклогексил или 2-гидрокси-4-метилциклогексил; или

R_2 представляет собой 4-метилциклогексил.

В одном варианте осуществления R_2 выбирают из необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила и C_{7-12} аралкила.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из C_{6-12} арила, 3-10-членного гетероцикла и 5-

10-членного гетероарила, который в каждом случае необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой C_6 арил, 3-6-членный гетероцикл или 5-7-членный гетероарил, который в каждом случае необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой необязательно замещенный C_{6-12} арил.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой арил, выбранный из инденила, нафтила и бифенила, который в каждом случае необязательно является замещенным.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азидо, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкил, C_{6-12} арил, необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил, необязательно замещенный 6-18-членный гетероаралкил, необязательно замещенный 3-12-членный гетероцикл, необязательно замещенный 4-18-членный гетероциклоалкил, гидроксил, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано и азидо;

где каждый из R_{12} , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, C_{1-6} алкила, $NR_{13}R_{14}$, нитро, $CONR_{13}R_{14}$, $C(O)OC_{1-6}$ алкила, $COOH$ или C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)OR_{12}$, циано, и азидо;

где каждый R_{12} , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила и C_{7-18} аралкила;

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из фенила, пиридинила, тиофенила, бензофурана, тиазола и пиразола, которые являются незамещенными или замещенными по меньшей мере одним заместителем, выбранным из галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, CF_3 , $COOH$, $COOC_{1-6}$ алкила, циано, NH_2 , нитро, $NH(C_{1-6}$ алкил), $N(C_{1-6}$ алкил) $_2$ и C_{3-8} гетероцикла.

В следующем варианте осуществления R_2 выбирают из тиенила, фуранила, пиридила, оксазолила, тиазолила, пирролила, бензофуранила, индолила, бензоксазолила, бензотиенила, бензотиазолила и хинолинила, любой из которых может быть замещенным по меньшей мере одним заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, amino, галогена, нитро, амидо, CN, $COOC_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси и C_{2-6} алкинилокси.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой метилфенил.

В следующем варианте осуществления R_2 представляет собой дихлорфенил.

В следующем варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила, необязательно замещенного $C(O)-C_{3-12}$ циклоалкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_{4-12}$ циклоалкенила, необязательно замещенного 5-12-членного спирогетероциклоалкила и необязательно замещенного 8-12-членного спирогетероциклоалкенила; при условии, что спирогетероциклоалкильный или спирогетероциклоалкенильный фрагменты включают циклоалкильный или циклоалкенильный фрагмент, который непосредственно присоединен в положении 5 соединения формулы I.

В одном варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила и необязательно замещенного 5-12-членного спирогетероциклоалкила при условии, что спирогетероциклоалкильный фрагмент включает циклоалкильный

фрагмент, который непосредственно присоединен в положении 5 соединения формулы I.

В одном варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила и необязательно замещенного 9-12-членного спирогетероциклоалкила при условии, что спирогетероциклоалкильный фрагмент включает циклоалкильный фрагмент, который непосредственно присоединен в положении 5 соединения формулы I.

В одном варианте осуществления R_a выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила и необязательно замещенного 9-11-членного спирогетероциклоалкила при условии, что спирогетероциклоалкильный фрагмент включает циклоалкильный фрагмент, который непосредственно присоединен в положении 5 соединения формулы I.

В одном варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила и необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила.

В соответствии со следующим аспектом изобретения R_1 представляет собой C_{3-12} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , или C_{4-12} циклоалкенил (например, циклогептенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, в особенности циклогексенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R_{17} .

В следующем варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-10} циклоалкила или необязательно замещенного C_{4-10} циклоалкенила.

В следующем варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-7} циклоалкила или необязательно замещенного C_{4-7} циклоалкенила.

В следующем варианте осуществления R_1 представляет собой C_{5-7} циклоалкил или C_{5-7} циклоалкенил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_a , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

В следующем варианте осуществления R_1 представляет собой C_{5-7} циклоалкил или C_{5-7} циклоалкенил, каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила и C_{2-12} алкинила.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклоциклононанила, циклодеканила, циклоундеканила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, циклоциклононенила, циклодеценила, циклоундеценила, циклопентадиенила, циклогексадиенила, циклогептадиенила, циклооктадиенила, циклодадиенила, циклоундекадиенила, бицилогексила, бицилогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила, бициклоундеканила, бицилогексенила, бицилогептенила, бициклооктенила, бициклоциклононенила, бициклодеценила и бициклоундеценила; каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклоциклононанила, циклодеканила, цик-

лоундеканила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, циклоциклононенила, циклодеценила, циклоундеценила, циклопентадиенила, циклогексадиенила, циклогептадиенила, циклооктадиенила, циклодадиенила, циклоундекадиенила, бициклогексила, бициклогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила, бициклоундеканила, бициклогексенила, бициклогептенила, бициклооктенила, бициклоциклононенила, бициклодеценила и бициклоундеценила; каждый из которых необязательно является замещенным.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, циклопентадиенила, циклогексадиенила, циклогептадиенила, циклооктадиенила, бициклогексила, бициклогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила, бициклоундеканила, бициклогексенила, бициклогептенила, бициклооктенила, бициклоциклононенила, бициклодеценила и бициклоундеценила; каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, циклопентадиенила, циклогексадиенила, циклогептадиенила, циклооктадиенила, бициклогексила, бициклогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила, бициклоундеканила, бициклогексенила, бициклогептенила, бициклооктенила, бициклоциклононенила, бициклодеценила и бициклоундеценила; каждый из которых необязательно является замещенным.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, бициклогексила, бициклогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила и бициклоундеканила; каждый из которых является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азида, амидино и гуанидино;

где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

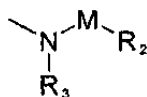
Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из циклопентила, циклогексила, циклогептила, циклооктанила, циклопентенила, циклогексенила, циклогептенила, циклооктенила, бициклогексила, бициклогептанила, бициклооктанила, бициклоциклононанила, бициклодеканила и бициклоундеканила; каждый из которых необязательно является замещенным.

Еще в одном следующем варианте осуществления R_1 выбирают из необязательно замещенного циклогексила (например, замещенного R_{17}) и необязательно замещенного циклогексенила (например, замещенного R_{17}).

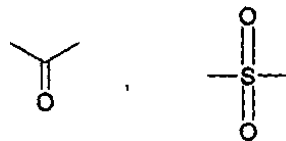
В соответствии со следующим аспектом изобретения, когда R_1 представляет собой циклоалкенил, циклоалкенильное кольцо предпочтительно имеет одну двойную связь. Дополнительно, когда R_1 представляет собой циклоалкенил, циклоалкенильное кольцо предпочтительно имеет одну двойную связь, которая расположена между углеродами в положениях 1 и 2 кольца.

В соответствии со следующим аспектом изобретения

X представляет собой



М представляет собой



или связь;

R₃ представляет собой C₁₋₁₂алкил (например, метил, этил, изопропил, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₆₋₁₄арил (например, фенил или нафтил, в особенности фенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈;

R₂ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₆₋₁₄арил (например, фенил или нафтил, в особенности фенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈; и

R₁ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил или циклогептил, в особенности циклогексил), незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₄₋₁₂циклоалкенил (например, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, в особенности циклогексенил), который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₇.

В соответствии с аспектом изобретения соединения по изобретению выбирают из следующих:

Соединение №	Название
1	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
2	5-циклогексил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
3	5-циклопент-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
4	3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5-(4-метилциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
5	5-циклогепт-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
6	5-циклогептил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
7	5-циклогекс-1-енил-3-[изопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
8	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (4-оксоциклогексил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота

9	5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
10	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)фениламино]тиофен-2-карбоновая кислота
11	5-циклогекс-1-енил-3-[циклогексил-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3-[циклогексил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)
12	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)
13	5-(4-трет-бутилциклогекс-1-енил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-(4-трет-бутилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)
14	5-(1,4-диоксаспиро[4.5.]дец-7-ен-8-ил)-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-(1,4-диоксаспиро[4.5.]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)
15	5-циклопент-1-енил-3-[(2,4-дихлорбензоил)изопропиламино]тиофен-2-карбоновая кислота
16	5-циклопент-1-енил-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклопент-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)
17	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(цис-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
18	4-[(2-карбокси-5-циклогекс-1-енилтиофенил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]-циклогексильный сложный эфир морфолин-4-карбоновой кислоты (например, 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-морфолинокарбамоилокси)циклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота)

19	5-циклогекс-1-енил-3- [(4- (1-метокси-2-метилпропилкарбамоилокси) циклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4- (1-метоксикарбонил-2-метилпропилкарбамоилокси) циклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
20	5- (4,4-диметилциклогекс-1-енил) -3- [(4-метоксициклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5- (4,4-диметилциклогекс-1-енил) -3- [(транс-4-метоксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
21	5- (4,4-диметилциклогексил) -3- [(4-метоксициклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5- (4,4-диметилциклогексил) -3- [(транс-4-метоксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
22	5-циклогекс-1-енил-3- [(4-этоксидициклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4-этоксидициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
23	5-циклогекс-1-енил-3- [(цис-4-метоксициклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3- [(цис-4-метоксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
24	5-циклогекс-1-енил-3- [(4-метоксиметоксициклогексил) - (4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота (например, 5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4-метоксиметоксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота)
25	3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-оксоциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
26	5- (4-бензилоксииминоциклогекс-1-енил) -3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
27	5- (4-этоксиминоциклогекс-1-енил) -3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
28	5-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил-3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
29	5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (тетрагидропиран-4-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота

30	5-циклотекс-1-енил-3-[(1,3)диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
31	5-циклотекс-1-енил-3-[(2,4-дихлорбензоил)изопропиламино]тиофен-2-карбоновая кислота
32	5-циклотекс-1-енил-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дизаспиро(4,5)дец-8-ил)-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
33	3-[(транс-4-гидроксициклотексил)-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксидициклотекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота
34	RS-5-(4-гидроксициклотекс-1-енил)-3-[(4-транс-гидроксициклотексил)-(4-транс-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
35	5-(4,4-диметилциклотекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклотексил)-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
36	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил)-(2-метил-[1,3]диоксан-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
37	5-циклотекс-1-енил-3-[метил-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
38	5-циклотекс-1-енил-3-[(4,4-диметилциклотексил)-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
39	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил)-(3-метилциклотексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
40	3-[бицикло[3.2.1]окт-3-ил-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
41	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклотексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
42	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил)-(тетрагидротиопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
43	3-[изопропил-(транс-4-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклотекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота
44	3-[(4-транс-трет-бутилциклотексил)-(4-транс-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
45	3-[(4-цис-трет-бутилциклотексил)-(4-транс-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
46	5-циклотекс-1-енил-3-[циклотексил-(4-транс-метилциклотексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
47	RS-3-[циклотексил-(4-транс-метилциклотексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклотекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота
48	гидрохлорид 5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклотексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты

49	3- [(цис-4-цианоциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] -5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
50	3- [(транс-4-цианоциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] -5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
51	5-циклотекс-1-енил-3- [циклопропил- (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
52	5-циклотекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (транс-4-метилциклогексил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
53	5-циклотекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (цис-4-метилциклогексил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
54	5-циклотекс-1-енил-3- [(4-этоксииминоциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
55	5- (3-гидроксициклогекс-1-енил) -3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси) циклогексил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
56	4- [(2-карбокси-5-циклотекс-1-енилтиофен-3-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] -1-метилпиперидиний
57	5-циклотекс-1-енил-3- [(цис-4-фторциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
58	RS-3- [(4-транс-метилциклогексанкарбонил) - (4-оксоциклогексил) amino] -5- (2-метилциклогекс-2-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
59	RS-3- [(4-транс-метилциклогексанкарбонил) - (4-оксоциклогексил) amino] -5- (6-метилциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
60	RS-3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) amino] -5- (6-метилциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
61	RS-3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) amino] -5- (5-метилциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
62	5-циклотекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (транс-4- (1h-тетразол-5-ил) циклогексил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
63	5-циклотекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (1-оксогексагидро-1-тиопиран-4-ил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
64	5- (4,4-диметилциклогексил) -3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
65	5-циклотекс-1-енил-3- [(цис/транс-декагидронафталин-2-ил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота
66	RS-5-циклотекс-1-енил-3- [(4-транс-метилциклогексанкарбонил) - (1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил) amino] тиофен-2-карбоновая кислота

67	RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
68	3-[(3-транс-карбокси-4-транс-метилкарбамоилциклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] -5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
69	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (1-оксогексатидро-1,4-ди-тиопиран-4-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
70	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-фторциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
71	хлорид 4-[(5-циклогекс-1-енил-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -1-метилпиперидиния
72	RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил) - (2-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-5-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
73	5-циклогекс-1-енил-3-[цис-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
74	5-циклогекс-1-енил-3-[транс-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
75	5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
76	5-циклогекс-1-енил-3-(2,4-диметилбензолсульфониламино) тиофен-2-карбоновая кислота
77	3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5-(транс-4-метилциклогексил) тиофен-2-карбоновая кислота
78	3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5-(цис-4-метилциклогексил) тиофен-2-карбоновая кислота
79	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
80	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - цис-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
81	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - транс-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
82	5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
83	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-фторциклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота

84	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - цис- (2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
85	5- (4-цис/транс-гидроксициклотексил) -3- [(4-транс-гидроксициклотексил) - (4-транс-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
86	3- [(4-транс-гидроксициклотексил) - (4-транс-метилциклотексанкарбонил) амино] -5- (4-оксоциклотексил) тиофен-2-карбоновая кислота
87	RS-5-циклотекс-1-енил-3- [(4-транс-метилциклотексанкарбонил) - (3-оксооктагидроиндолизин-7-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
88	4- [(2-карбокси-5-циклотекс-1-енилтиофен-3-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] -1,1-диметилпиперидиний
89	хлорид 4- [(5-циклотекс-1-енил-2- (2,2-диметилпропионилоксиметоксикарбонил) тиофен-3-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] -1-метилпиперидиния
90	хлорид 4- [(5-циклотекс-1-енил-2-изопропоксикарбонилоксиметоксикарбонилтиофен-3-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] -1-метилпиперидиния
91	5-циклотекс-1-енил-3- [(4,4-дифторциклотексил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
92	5-циклотекс-1-енил-3- [(1- (2,2-дифторэтил) пиперидин-4-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
93	5- (4,4-диметилциклотексил) -3- [(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - (1-метилпиперидин-4-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
94	гидрохлорид 5- (4,4-диметилциклотекс-1-енил) -3- [(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - (цис-4- [1,2,4] триазол-1-илциклотексил) амино] тиофен-2-карбоновой кислоты
95	гидрохлорид 5- (4,4-диметилциклотекс-1-енил) -3- [(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - (транс-4- [1,2,4] триазол-1-илциклотексил) амино] тиофен-2-карбоновой кислоты
96	5-циклотекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - (1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
97	5- (4,4-диметилциклотексил) -3- [(1,3) диоксан-5-ил- (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
98	5-циклотекс-1-енил-3- [(1-формилпиперидин-4-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
99	3- [(цис-4-циано-4-метилциклотексил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] -5-циклотекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
100	5- (4,4-диметилциклотексил) -3- [(транс-4-метоксициклотексил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоксилат (s) -5-амино-1-карбоксипентиламмония
101	5-циклотекс-1-енил-3- [(1-метансульфонилпиперидин-4-ил) - (транс-4-метилциклотексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота

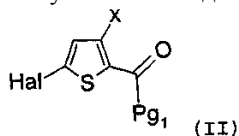
102	3-[(1-цианопиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
103	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-2-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
104	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,3] триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
105	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3] триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
106	3-[(транс-4-циано-4-метилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
107	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновая кислота
108	3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифторметилциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота
109	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилат метил-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)аммония
110	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилат (2-гидроксиэтил)триметиламмония
111	5-циклогекс-1-енил-3-[(2-метокси-1-метоксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
112	5-циклогекс-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
113	3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота
114	5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(4-транс-метоксиметоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
115	RS-5-циклогекс-1-енил-3-[циклогекс-3-енил-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
116	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(4-транс-метоксиметоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
117	гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4] триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты
118	гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4] триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты
119	5-(2,6-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

120	5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
121	5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиридин-3-илметилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат аммония
122	5-(4,4-дифторциклогексил)-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
123	RS-5-(4-фторциклогекс-3-енил)-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
124	3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифтометилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота
125	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-этоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
126	5-циклогекс-1-енил-3-[(4-цис/транс-метоксиметилциклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
127	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-фенилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
128	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-транс(2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
129	5-циклогекс-1-енил-3-[транс(2-этил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
130	5-циклогекс-1-енил-3-[цис(2-этил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
131	5-циклогекс-1-енил-3-[(4-цис-метоксиметилциклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
132	5-циклогекс-1-енил-3-[(4-транс-метоксиметилциклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
133	5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
134	5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
135	5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота
136	3-[бензо[1.3]диоксол-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота
137	5-(4-цис/транс-фторциклогексил)-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота

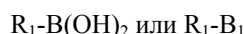
138	5- (5,5-диметилциклогекс-1-енил) -3- [(4-транс-метоксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
139	5-циклогекс-1-енил-3- [(1- (2-фторэтил) пиперидин-4-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
140	5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (4-(метилпропиониламино) циклогексил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
141	5-циклогекс-1-енил-3- [(1-изобутирилпиперидин-4-ил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
142	5-циклогекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклогексанкарбонил) - (транс-4-метилсульфанилметоксициклогексил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
143	3- [(4-транс-гидроксициклогексил) - (4-транс-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
144	5-бром-3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
145	3- [(транс-4-метоксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
146	5-циклогекс-2-енил-3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
147	5-циклогекс-3-енил-3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
148	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-метилциклогексил) тиофен-2-карбоновая кислота
149	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-метилциклогекс-2-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
150	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-метилциклогекс-3-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
151	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-фенилциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
152	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-феноксидциклогекс-1-енил) тиофен-2-карбоновая кислота
153	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (4-феноксидциклогексил) тиофен-2-карбоновая кислота
154	3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] -5- (3,4,4а,5,6,7,8,8а-октагидронафталин-2-ил) тиофен-2-карбоновая кислота
155	5-бицикло[2.2.1]гепт-2-ил-3- [(транс-4-гидроксициклогексил) - (транс-4-метилциклогексанкарбонил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота

156	5-циклотекс-1-енил-3- [(транс-4-метилциклотексанкарбонил) - (1-метилпиперидин-4-ил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота
157	5-циклотекс-1-енил-3- [изопропил- (4-метилбензоил) амино] тиофен-2-карбоновая кислота и и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Соединение формулы (I) может быть получено взаимодействием соединения формулы (II)



с соединением формулы



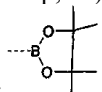
в условиях конденсации Сузуки;

где X является таким, как определено выше, например $-NR_3-CO-R_2$,

R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено в данном описании,

Pg_1 представляет собой OH или защитную группу карбоксила,

Hal представляет собой Cl, Br или I (например, Br),



B_1 представляет собой боронат, такой как

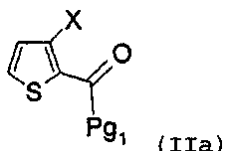
В следующем варианте осуществления Pg_1 представляет собой метокси.

Конденсация Сузуки, которая представляет собой катализируемое палладием кросс-сочетание между органобороновой кислотой и галогенидами, хорошо известна в данной области. Условия для такой конденсации описаны в примерах настоящей заявки и в публикации Suzuki et al. Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483.

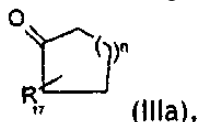
Термин "защитная группа карбоксила" хорошо известен в области органической химии. Такие защитные группы описаны T.W. Greene и P.G.M. Wuts в "Protective Groups in Organic Synthesis", второе издание, Wiley-Interscience publication.

Примеры защитных групп карбоксила включают, но не ограничиваются указанным, сложноэфирные группы, такие как метиловая сложноэфирная группа, амиды, такие как N,N-диметил, и гидразиды, такие как N-фенил.

Альтернативно, соединение формулы (I) может быть получено взаимодействием соединения формулы



в присутствии сильного основания, такого как диизопропиламид лития (LDA), для получения карбаниона с последующим взаимодействием полученной смеси с промежуточным кетоном формулы (IIIa)



или промежуточным кетоном формулы (IIIb)



в подходящих условиях конденсации,

где X является таким, как определено выше, например $-NR_3-CO-R_2$,

R_1 , R_2 и R_3 являются такими, как определено в данном описании,

Pg_1 представляет собой OH или защитную группу карбоксила,

n представляет собой целое число, выбранное между 0 и 2,

и соединение формулы (IIIa) необязательно является замещенным одним или несколькими R_{17} .

В следующем варианте осуществления Pg_1 представляет собой метокси, n равно 1, и R_{17} представляет собой H.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей по меньшей мере одно соединение согласно описанному изобретению и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической компози-

ции, включающей по меньшей мере одно соединение согласно изобретению, раскрытому в описании, и дополнительно включающей по меньшей мере один дополнительный агент, выбранный из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов, терапевтических вакцин, гепатопротекторов, антисмысловых агентов, ингибиторов протеазы HCV NS2/3 и ингибиторов внутреннего сайта связывания рибосомы (IRES).

В другом варианте осуществления изобретения разработана комбинация, включающая по меньшей мере одно соединение согласно описанному изобретению и один или несколько дополнительных агентов, выбранных из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов, терапевтических вакцин, гепатопротекторов, антисмысловых агентов, ингибиторов протеазы HCV NS2/3 и ингибиторов внутреннего сайта связывания рибосомы (IRES).

В одном варианте осуществления комбинацию соединение и дополнительный агент вводят последовательно одно за другим.

В другом варианте осуществления комбинацию соединение и дополнительный агент вводят одновременно.

Упомянутые выше комбинации подходящим образом могут быть получены для применения в виде фармацевтического препарата, и такие фармацевтические препараты, включающие определенную выше комбинацию вместе с фармацевтически приемлемым носителем, составляют следующий аспект изобретения.

Дополнительные агенты для композиций и комбинаций включают, например, рибавирин, амантадин, меримеподиб, левовирин, вирамидин и максамин.

Термин "иммуномодулирующий агент", как он использован в данном описании, означает те агенты, которые являются эффективными для расширения или усиления ответа иммунной системы млекопитающего. Иммуномодулирующие агенты включают, например, интерфероны класса I (такие как α -, β -, δ - и Ω -интерфероны, τ -интерфероны, консенсусные интерфероны и азиало-интерфероны), интерфероны класса II (такие как γ -интерфероны) и пегилированные интерфероны.

Термин "интерферон класса I", как он использован в данном описании, означает интерфероны, выбранные из группы интерферонов, все из которых связываются с рецептором типа I. Он включает как природные, так и полученные синтетически интерфероны класса I. Примеры интерферонов класса I включают α -, β -, δ - и Ω -интерфероны, τ -интерфероны, консенсусные интерфероны и азиало-интерфероны. Термин "интерферон класса II", как он использован в данном описании, означает интерфероны, выбранные из группы интерферонов, все из которых связываются с рецептором типа II. Примеры интерферонов класса II включают γ -интерфероны.

Термин "ингибитор вирусной серинпротеазы", как он использован в данном описании, означает агент, который является эффективным для ингибирования функции вирусной серинпротеазы, включая серинпротеазу HCV у млекопитающих. Ингибиторы серинпротеазы HCV включают, например, те соединения, которые описаны в WO 99/07733 (Boehringer Ingelheim), WO 99/07734 (Boehringer Ingelheim), WO 00/09558 (Boehringer Ingelheim), WO 00/09543 (Boehringer Ingelheim), WO 00/59929 (Boehringer Ingelheim), WO 02/060926 (BMS), WO 2006039488 (Vertex), WO 2005077969 (Vertex), WO 2005035525 (Vertex), WO 2005028502 (vertex) WO 2005007681 (Vertex), WO 2004092162 (Vertex), WO 2004092161 (Vertex), WO 2003035060 (Vertex), WO 03/087092 (Vertex), WO 02/18369 (Vertex) или WO98/17679 (Vertex).

Конкретные примеры ингибиторов NS3 протеазы HCV включают BILN-2061 (Boehringer Ingelheim), SCH-6 и SCH-503034 (Schering-Plough), телпревир (Vertex) и ITMN-B (InterMune) и GS9132 (Gilead).

Термин "ингибиторы вирусной полимеразы", как он использован в данном описании, означает агент, который является эффективным для ингибирования функции вирусной полимеразы, включая полимеразу HCV у млекопитающих. Ингибиторы полимеразы HCV включают нуклеозиды, например те соединения, которые описаны в WO 03/010140 (Boehringer Ingelheim), WO 03/026587 (Bristol Myers Squibb); WO 02/100846 A1, WO 02/100851 A2, WO 01/85172 A1 (GSK), WO 02/098424 A1 (GSK), WO 00/06529 (Merck), WO 02/06246 A1 (Merck), WO 01/47883 (Japan Tobacco), WO 03/000254 (Japan Tobacco) и EP 1256628 A2 (Agouron).

Кроме того, другие ингибиторы полимеразы HCV также включают нуклеозидные аналоги, например те соединения, которые описаны в WO 01/90121 A2 (Idenix), WO 02/069903 A2 (Biocryst Pharmaceuticals Inc.) и WO 02/057287 A2 (Merck/Isis) и WO 02/057425 A2 (Merck/Isis).

Конкретные примеры ингибиторов полимеразы HCV включают JTK-002/003 и JTK-109 (Japan Tobacco), HCV-796 (Viropharma), R1626/R1479 (Roche), R1656 (Roche-Pharmasset) и Valopicitabine (Idenix).

Ингибиторы внутреннего сайта рибосомы (IRES) включают ISIS-14803 (ISIS Pharmaceuticals) и соединения, описанные в WO 2006019831 (PTC лекарственные средства).

В одном варианте осуществления изобретения дополнительный агент представляет собой интерферон- α , рибавирин, расторопшу пятнистую (*silybum marianum*), интерлейкин-12, амантадин, рибозим, ти-

мозин, N-ацетилцистеин или циклоспорин.

В одном варианте осуществления изобретения дополнительный агент представляет собой интерферон- α 1A, интерферон- α 1B, интерферон- α 2A или интерферон- α 2B.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор вирусной серинпротеазы представляет собой ингибитор флавивирусной серинпротеазы.

В одном варианте осуществления ингибитор изобретения вирусной полимеразы представляет собой ингибитор флавивирусной полимеразы.

В одном варианте осуществления изобретения ингибитор вирусной геликазы представляет собой ингибитор флавивирусной геликазы.

В следующих вариантах осуществления

ингибитор вирусной серинпротеазы представляет собой ингибитор серинпротеазы HCV;

ингибитор вирусной полимеразы представляет собой ингибитор полимеразы HCV;

ингибитор вирусной геликазы представляет собой ингибитор геликазы HCV.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae в организме хозяина, включающему введение хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно формуле I.

В одном варианте осуществления изобретения вирусную инфекцию выбирают из инфекций флави-вирусов.

В одном варианте осуществления изобретения инфекция флавивируса представляет собой вирус гепатита C (HCV), вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (BVDV), вирус чумы свиней, вирус лихорадки денге, вирус японского энцефалита или вирус желтой лихорадки.

В одном варианте осуществления изобретения инфекция Flaviviridea представляет собой вирусную инфекцию гепатита C (HCV).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae в организме хозяина, включающему введение хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения согласно описанному изобретению и дополнительно включающему введение по меньшей мере одного дополнительно агента, выбранного из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов, терапевтических вакцин, гепатопротекторов, антисмысловых агентов, ингибиторов протеазы HCV NS2/3 и ингибиторов внутреннего сайта связывания рибосомы (IRES).

В одном варианте осуществления изобретения разработан способ ингибирования или снижения активности вирусной полимеразы у хозяина, включающий введение ему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, описанного в описании.

В одном варианте осуществления изобретения разработан способ ингибирования или снижения активности вирусной полимеразы у хозяина, включающий введение ему терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, раскрытого в описании, и дополнительно включающий введение ему одного или более ингибиторов вирусной полимеразы.

В одном варианте осуществления изобретения вирусная полимеразы представляет собой Flaviviridae вирусную полимеразу.

В одном варианте осуществления изобретения вирусная полимеразы представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу.

В одном варианте осуществления изобретения вирусная полимеразы представляет собой полимеразу HCV.

Комбинации, упоминаемые выше, могут подходящим образом быть получены для применения в виде фармацевтического препарата, и, следовательно, фармацевтические препараты, включающие определенные выше комбинации вместе с фармацевтически приемлемым носителем, представляют собой следующий аспект изобретения.

Индивидуальные компоненты для применения в способе настоящего изобретения или комбинации по настоящему изобретению можно вводить или последовательно, или одновременно в виде отдельных или объединенных фармацевтических препаратов.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с раскрытым в описании изобретением для лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae у хозяина.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с раскрытым в описании изобретением для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции вируса Flaviviridae у хозяина.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с раскрытым в описании изобретением для ингибирования или снижения активности вирусной полимеразы в организме хозяина.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как стереоизомеры (например, оптические (+ и -), геометрические (цис и транс) и

конформационные изомеры (аксиальные и диаметральные). Все такие изомеры включены в объем настоящего изобретения.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут содержать хиральный центр. Соединения формулы могут, следовательно, существовать в виде двух различных оптических изомеров (т.е. (+)- или (-)-энантиомеров). Все такие энантиомеры и их смеси, включая рацемические смеси, включены в объем изобретения. Отдельный оптический изомер или энантиомер может быть получен способом, хорошо известным в данной области, таким как хиральная ВЭЖХ, ферментативное разделение или применение хиральных вспомогательных добавок.

В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению представлены в виде энантиомера, по меньшей мере на 95%, по меньшей мере на 97% и по меньшей мере на 99% не содержащего соответствующего энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (+)-энантиомера, по меньшей мере на 95% не содержащего соответствующего (-)-энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (+)-энантиомера, по меньшей мере на 97% не содержащего соответствующего (-)-энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (+)-энантиомера, по меньшей мере на 99% не содержащего соответствующего (-)-энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (-)-энантиомера, по меньшей мере на 95% не содержащего соответствующего (+)-энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (-)-энантиомера, по меньшей мере на 97% не содержащего соответствующего (+)-энантиомера.

В следующем варианте осуществления соединения по настоящему изобретению находится в виде (-)-энантиомера, по меньшей мере на 99% не содержащего соответствующего (+)-энантиомера.

Также изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям соединений по настоящему изобретению. Под термином "фармацевтически приемлемые соли соединений" подразумеваются те из них, которые образованы фармацевтически приемлемыми неорганическими и органическими кислотами и основаниями. Примеры подходящих кислот включают хлористо-водородную, бромисто-водородную, серную, азотную, перхлорную, фумаровую, малеиновую, фосфорную, гликолевую, молочную, салициловую, янтарную, толуол-п-сульфоновую, винную, уксусную, трифторуксусную, лимонную, метансульфоновую, муравьиную, бензойную, малоновую, нафталин-2-сульфоновую и бензолсульфоновую кислоты. Другие кислоты, такие как шавелевая, хотя и сами не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться в качестве промежуточных соединений для получения соединений по изобретению и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

Также изобретение включает соли, полученные из аминокислот (например, L-аргинин, L-лизин).

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов (например, кальций, натрий, литий, калий), щелочно-земельных металлов (например, магний), аммония, NR_4^+ (где R представляет собой C_{1-4} алкил), холина и триметамина.

Упоминание далее соединения по настоящему изобретению включает соединение и его фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль натрия.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль лития.

В одном варианте осуществления фармацевтически приемлемая соль представляет собой соль калия.

Специалистам в данной области будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде различных полиморфных форм. Как известно в данной области, полиморфизм представляет собой способность соединения кристаллизоваться в виде более одной определенной кристаллической или "полиморфной" разновидности. Полиморф представляет собой твердую кристаллическую фазу соединения по меньшей мере с двумя различными расположениями или полиморфными формами молекулы соединения в твердом состоянии. Полиморфные формы любого данного соединения определяются одной и той же химической формулой или составом и являются индивидуальными по химической структуре, как и кристаллические структуры двух различных химических соединений.

Кроме того, специалистам в данной области будет понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде различных сольватных форм, например гидратов. Сольваты соединений по изобретению также могут представлять собой форму, в которой молекулы растворителя включены в структуру кристаллической решетки молекулы соединения в процессе кристаллизации.

Если не указано другого, все технические и научные термины, использованные в данном описании, имеют те же значения, которые обычно понимаются средним специалистом в области, к которой относится изобретение. Все публикации, патентные публикации, патенты и другие ссылки, упомянутые в описании, включены путем ссылки в полном объеме. Настоящее описание, включая определения, может

быть использовано для разрешения конфликтной ситуации. Кроме того, материалы, методы и примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения.

Термин "алкил" относится к линейному, разветвленному или циклическому углеводородному фрагменту. Термины "алкенил" и "алкинил" относятся к линейному, разветвленному или циклическому углеводородному фрагменту, который содержит в цепи одну или несколько двойных связей или тройных связей. Примеры алкильных, алкенильных и алкинильных групп включают, но не ограничиваются указанным, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, гексил, изогексил, неогексил, аллил, винил, ацетиленил, этиленил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, гексенил, бутадиенил, пентенил, пентадиенил, гексенил, гексадиенил, гексатриенил, гептенил, гептадиенил, гептатриенил, октенил, октадиенил, октатриенил, октатетраенил, пропилил, бутилил, пентил, гексил, циклопропил, циклобутил, циклогексенил, циклогексадиенил и циклогексил. Там, где это указано, "алкил", "алкенил" и "алкинил" могут быть необязательно замещенными, как, например, в случае галогеналкилов, в которых один или несколько атомов водорода заменены на галоген, например галогеналкил. Примеры галогеналкилов включают, но не ограничиваются указанным, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, дихлорметил, хлорметил, трифторэтил, дифторэтил, фторэтил, трихлорэтил, дихлорэтил, хлорэтил, хлорфторметил, хлордифторметил, дихлорфторэтил. Помимо галогенов, там, где это указано, алкильные, алкенильные или алкинильные группы также могут быть необязательно замещенными, например, оксо, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, NR_dCOR_e , карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азида, циано, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксидом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил.

Термины "циклоалкил" и "циклоалкенил" относятся к циклическому углеводородному алкилу или алкенилу, соответственно, и подразумевается, что они включают моноциклические (например, циклогексил), спиро (например, спиро[2.3]гексанил), конденсированные (например, бицикло[4.4.0]деценил) и мостиковые (например, бицикло[2.2.1]гептанил) углеводородные фрагменты.

Термины "алкокси", "алкенилокси" и "алкинилокси" относятся к алкильному, алкенильному или алкинильному фрагменту соответственно, который ковалентно связан с соседним атомом через атом кислорода. Аналогично алкильным, алкенильным и алкинильным группам там, где это указано, алкокси-, алкенилокси- и алкинилоксигруппы также могут быть необязательно замещенными. Примеры включают, но не ограничиваются указанным, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси, изобutoкси, втор-бutoкси, трет-бutoкси, пентилокси, изопентилокси, неопентилокси, трет-пентилокси, гексилокси, изогексилокси, трифторметокси и неогексилокси. Алкокси-, алкенилокси- и алкинилоксигруппы необязательно могут быть замещенными, например, галогенами, оксо, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азида, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксидом, нитро, нитрозо, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, $N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $=NO-R_e$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил.

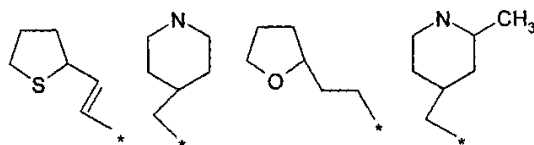
Термин "арил" относится к карбоциклическому фрагменту, содержащему по меньшей мере одно кольцо бензоидного типа (т.е. может быть моноциклическим или полициклическим), и которое там, где это указано, необязательно может быть замещенным одним или несколькими заместителями. Примеры включают, но не ограничиваются указанным, фенил, толил, диметилфенил, аминифенил, анилинил, нафтил, антрил, фенантрил или бифенил. Арильные группы необязательно могут быть замещенными, например, галогенами, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азида, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксидом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, необязательно замещенным 5-12-членным гетероарилом, необязательно замещенным 6-18-членным гетероаралкилом, необязательно замещенным 3-12-членным гетероциклом, необязательно замещенным 4-18-членным гетероциклоалкилом, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил.

Термин "аралкил" относится к арильной группе, присоединенной к соседнему атому с помощью алкила, алкенила или алкинила. Аналогично арильным группам, там, где это указано, аралкильные группы также могут быть необязательно замещенными. Примеры включают, но не ограничиваются указанным, бензил, бензгидрил, тритил, фенетил, 3-фенилпропил, 2-фенилпропил, 4-фенилбутил и нафтилметил. Там, где это указано, аралкильные группы могут быть необязательно замещенными, например, галогенами, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азида, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксидом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, необязательно замещенным 5-12-членным гетероарилом, необязательно замещенным 6-18-членным гетероаралкилом, необязательно замещенным 3-12-членным гетероциклом, необязательно замещенным 4-18-членным гетероциклоалкилом, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо

представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил.

Термин "гетероцикл" относится к необязательно замещенному, неароматическому, насыщенному или частично насыщенному циклическому фрагменту, где указанный циклический фрагмент прерывается по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода (O), серы (S) или азота (N). Гетероциклы могут представлять собой моноциклические или полициклические кольца. Примеры включают, но не ограничиваются указанным, азетидинил, диоксоланил, морфолинил, морфолино, оксетанил, пиперазинил, пиперидил, пиперидино, циклопентапиразолил, циклолентаоксазинил, циклопентафуранил. Там, где это указано, гетероциклические группы могут быть необязательно замещенными, например, галогенами, оксо, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, =NO-R_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, гидроксильной, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₇₋₁₂аралкилом, C₆₋₁₂арилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀арилом, C₆₋₁₀арилокси, C₇₋₁₀арилалкилом, C₆₋₁₀арил-C₁₋₁₀алкилокси, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b и/или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил.

Термин "гетероциклоалкил" относится к необязательно замещенной гетероциклической группе, присоединенной к соседнему атому с помощью алкильной, алкенильной или алкинильной группы. Следует понимать, что в 5-18-членном гетероциклоалкильном фрагменте, выражение "5-18-членный" означает атомы, которые присутствуют как в гетероциклическом фрагменте, так и в алкильной, алкенильной или алкинильной группе. Например, 7-членный гетероциклоалкил охватывает следующие группы (* означает место присоединения):

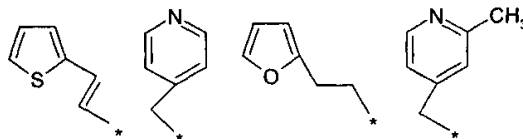


Там, где это указано, гетероциклоалкильные группы могут быть необязательно замещенными, например, галогенами, оксо, NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, гидроксильной, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀арилом, C₆₋₁₀арилокси, C₇₋₁₀арилалкилом, C₆₋₁₀арил-C₁₋₁₀алкилокси, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, =NO-R_e, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b и/или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил.

Термин "гетероарил" относится к необязательно замещенному ароматическому циклическому фрагменту, где указанный циклический фрагмент прерывается по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода (O), серы (S) или азота (N). Гетероарилы могут представлять собой моноциклические или полициклические кольца. Примеры включают, но не ограничиваются указанным, азебинил, азиридинил, азетил, диазебинил, дитиадiazинил, диоксазебинил, дитиазолил, фуранил, изооксазолил, изотиазолил, имидазолил, оксадиазолил, оксиранил, оксазинил, оксазолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиридил, пиранил, пиразолил, пирролил, пирролидинил, тиазидинил, тетразолил, тиадиазолил, триазолил, тиенолил, тетразинил, тиадiazинил, триазинил, тиазинил, тиопиранил, фуризоксазолил, имидазотиазолил, тиеноизотиазолил, тиенотиазолил, имидазопиразолил, пирролопирролил, тиенотиенил, тиадiazолопиримидинил, тиазолотиазинил, тиазолпиримидинил, тиазолпиридинил, оксазолпиримидинил, оксазолпиридил, бензоксазолил, бензизотиазолил, бензотиазолил, имидазопиразинил, пуридил, пиразолопиримидинил, имидазопиридинил, бензимидазолил, индазолил, бензоксатиолил, бензодиоксолил, бензодитиолил, индолизинил, индолинил, изоиндолинил, фуропиримидинил, фуропиридил, бензофуранил, изобензофуранил, тиенопиримидинил, тиенопиридил, бензотиенил, бензоксазинил, бензотиазинил, хиначолинил, нафтиридинил, хинолинил, изохинолинил, бензопиранил, пиридопиридазинил и пиридопиримидинил. Там, где это указано, гетероарильные группы могут быть необязательно замещенными, например, галогенами, NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, гидроксильной, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀арилом, C₆₋₁₀арилокси, C₇₋₁₀арилалкилом, C₆₋₁₀арил-C₁₋₁₀алкилокси, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b и/или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил.

Термин "гетероаралкил" относится к необязательно замещенной гетероарильной группе, присоединенной к соседнему атому с помощью алкильной, алкенильной или алкинильной группы. Там, где это указано, гетероаралкильные группы могут быть необязательно замещенными, например, галогенами, -NR_dR_e, CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g, гидроксильной, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀арилом, C₆₋₁₀арилокси, C₇₋₁₀арилалкилом, C₆₋₁₀арил-C₁₋₁₀алкилокси, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b и/или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил. Следует

понимать, что в 6-18-членном гетероаралкильном фрагменте 6-18 членов представляют собой атомы, которые присутствуют как в гетероциклическом фрагменте, так и в алкильных, алкенильных или алкинильных группах. Например, 7-членный гетероаралкил охватывает следующие группы (* означает место присоединения):



"Атом галогена" конкретно представляет собой атом фтора, атом хлора, атом брома и атом иода.

Термин "амидино" относится к $-C(=NR_d)NR_eR_f$, где каждый из R_d , R_e и R_f независимо выбирают из H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-12} арила и C_{7-12} аралкила, или R_e и R_f , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Термин "гуанидино" относится к $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, где каждый из R_d , R_e , R_f и R_g независимо выбирают из H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-12} арила и C_{7-12} аралкила, или R_f и R_g , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Термин "амидо" относится к $-CONR_dR_e$ и $-NR_dCOR_e$, где каждый из R_d и R_e независимо выбирают из H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-12} арила и C_{7-12} аралкила, или R_d и R_e , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, (или атомом азота и CO группой в случае $-NR_dCOR_e$), образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Термин "амино" относится к производному аммиака, полученному замещением одного или нескольких атомов водорода, и включает $-NR_dR_e$, где каждый из R_d и R_e независимо выбирают из H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-12} арила и C_{7-12} аралкила, или R_d и R_e , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Термин "сульфонамидо" относится к $SO_2NR_dR_e$ и $-NR_dSO_2R_e$, где каждый из R_d и R_e независимо выбирают из H, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, C_{6-12} арила и C_{7-12} аралкила, или R_d и R_e , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил.

Когда присутствует атом серы, то этот атом серы может быть в различных степенях окисления, т.е. S, SO или SO_2 . Все такие степени окисления входят в объем настоящего изобретения.

Термин "независимо" означает, что заместитель может иметь одинаковое или различное определение для каждого случая.

Следует понимать, что количество соединения по изобретению, требуемое для применения при лечении, будет изменяться не только в зависимости от конкретно выбранного соединения, но также от пути введения, природы состояния, при котором требуется лечение, и возраста и состояния пациента и будет, в конечном счете, выбрано обслуживающим лечащим врачом или ветеринаром. Однако обычно подходящая доза будет колебаться в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 750 мг/кг веса тела в сутки, например, в диапазоне от 0,5 до 60 мг/кг/день или, например, в диапазоне от 1 до 20 мг/кг/день.

Желаемая доза удобным образом может быть представлена в виде стандартной дозы или в виде разделенной дозы, вводимой через подходящие промежутки времени, например две, три, четыре или более доз в сутки.

Соединение удобным образом вводят в виде стандартной дозированной лекарственной формы, например, содержащей от 10 до 1500 мг, обычно от 20 до 1000 мг, более общепринято, от 50 до 700 мг активного ингредиента на стандартную дозированную лекарственную форму.

Идеально, активный ингредиент должен вводиться для достижения пика концентраций активного соединения в плазме крови от примерно 1 до примерно 75 мкМ, от примерно 2 до 50 мкМ, от примерно 3 до примерно 30 мкМ. Этого можно достичь, например, путем внутривенной инъекции 0,1-5% раствора активного ингредиента, необязательно, в физиологическом растворе или путем перорального введения в виде болюса, содержащего от примерно 1 до примерно 500 мг активного ингредиента. Желаемые уровни в крови можно поддерживать путем непрерывного вливания для обеспечения от примерно 0,01 до примерно 5,0 мг/кг/ч или путем периодических вливаний, содержащих от примерно 0,4 до примерно 15 мг/кг активного ингредиента.

Когда соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соединения используют в сочетании со вторым терапевтическим агентом, активным против того же самого вируса, дозировка каждого соединения может быть или той же самой, или отличаться от той, в которой соединения используют по отдельности. Подходящие дозировки легко будут определены специалистами в данной области.

Хотя возможно, что для применения в терапии соединение по изобретению может вводиться в виде сырого химического вещества, является предпочтительным присутствие активного ингредиента в виде фармацевтической композиции. Таким образом, изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, включающей соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые производные вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и, необязательно, другими терапевтическими и/или профилактическими ингредиентами. Носитель(и) должен быть "приемлемым(и)" в смысле совместимости с другими ингредиентами рецептуры и быть безопасным для реципиента.

Фармацевтические композиции включают композиции, подходящие для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальный и сублингвальный), чрескожного, влагалищного или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введение или в композиции в форме, подходящей для введения путем ингаляции или вдухания. Препараты могут быть представлены там, где это является подходящим, в виде дискретных дозированных препаративных форм, и могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Все способы включают стадию приведения в контакт активного соединения с жидкими носителями, или тонкодисперсными твердыми носителями, или с обоими, и затем, при необходимости, придание продукту формы желаемого препарата.

Фармацевтические композиции, подходящие для перорального введения, могут быть удобным образом представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, саше или таблетки, каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора, суспензии или эмульсии. Активный ингредиент также может быть представлен в виде болюса, электуария (лекарственной каши) или пасты. Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать обычные эксципиенты, такие как связывающие агенты, наполнители, лубриканты, дезинтегрирующие вещества или смачивающие агенты. Таблетки могут быть покрыты оболочкой с помощью способов, хорошо известных в данной области. Пероральные жидкие препараты могут находиться в виде, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров или могут быть представлены в виде сухого продукта для восстановления водой или другим подходящим носителем перед применением. Такие жидкие препараты могут содержать обычные вспомогательные добавки, такие как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные носители (которые могут включать пищевые масла) или консерванты.

Соединения согласно изобретению также могут быть введены в состав препаратов для парентерального введения (например, с помощью инъекции, например болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть получены в виде стандартной дозы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, капельницах небольшого объема или в виде многодозовых контейнеров с добавленным консервантом. Композиции также могут находиться в виде суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях и могут содержать агенты рецептуры, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в виде порошка, полученного асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией раствора, влагосодержание которого восстанавливают с использованием подходящего носителя, например стерильной непиrogenной воды, перед применением.

Для наружного применения на эпидермисе соединения согласно изобретению могут быть введены в состав мазей, кремов или лосьонов или получены в виде чрескожных пластырей. Такие чрескожные пластыри могут содержать усилители проницаемости, такие как линалоол, карвакрол, тимол, цитрал, ментол и трет-анетол. Мази и кремы могут, например, быть получены на водной или масляной основе с добавлением подходящих загустителей и/или желирующих агентов. Лосьоны могут быть получены на водной или масляной основе и обычно будут также содержать один или несколько эмульгирующих агентов, стабилизаторов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей.

Композиции, подходящие для наружного введения в ротовой полости включают пастилки, включающие активный ингредиент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и аравийской или трагакантовой камеди; пастилки, включающие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахароза и аравийская камедь; и жидкости для полоскания полости рта, включающие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Фармацевтические композиции, подходящие для ректального введения, где носитель является твердым, представлены, например, в виде суппозиторий со стандартной дозировкой. Подходящие носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области, и суппозитории могут быть удобным образом получены путем смешивания активного соединения с размягченным или расплавленным носителем(ями) с последующим охлаждением или формованием в формах.

Композиции, подходящие для влагалищного введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в дополнение к активному ингредиенту такие носители, которые считаются подходящими в данной области.

Для внутриназального введения соединения по изобретению можно использовать в виде жидкого спрея или дисперсного порошка или в виде капель. Капли могут быть получены на водной или неводной основе, также включающей один или несколько диспергирующих агентов, солюбилизующих агентов

или суспендирующих агентов. Жидкие спреи также удобным образом доставляются из упаковок под давлением.

Для введения путем ингаляции соединения согласно изобретению подходящим образом можно доставлять из аппарата для вдвухания, небулайзера или упаковки под давлением или с помощью других обычных средств доставки аэрозольного спрея. Упаковки под давлением могут включать подходящий пропеллент, такой как дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторэтан, диоксид углерода или другой подходящий газ. В случае аэрозоля под давлением стандартная доза может определяться путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества.

Альтернативно, для введения путем ингаляции или вдвухания соединения согласно изобретению могут представлять собой композицию в виде сухого порошка, например порошкообразную смесь соединения и подходящей порошкообразной основы, такой как лактоза или крахмал. Порошкообразная композиция может быть представлена в виде стандартной дозированной лекарственной формы, например капсул или картриджей или, например, в виде желатиновых или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить с помощью ингалятора или аппарата для вдвухания.

При желании можно использовать вышеуказанные препараты, приспособленные для получения замедленного высвобождения активного ингредиента.

Следующие общие схемы и примеры приведены для иллюстрации различных вариантов осуществления настоящего изобретения и их не следует рассматривать как ограничивающие его объем. Специалисту в данной области будет понятно, что другие соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем замены описанных в общем виде или конкретно описанных реагентов, и/или управляя условиями, использованными в следующих примерах. Методы синтеза для получения тиюфеновых соединений также описаны в патентных заявках WO 02/100851, патент США 2004-0116509, WO 2004/052885, патент США 2005-0009804, WO 2004/052879 и патент США 2004-0192707, описание которых включено в данное описание в качестве ссылки.

В вышеизложенном и в следующих примерах все температуры указаны нескорректированными в градусах Цельсия и, если не указано другого, все части и проценты приведены по весу. Могут быть использованы следующие сокращения:

DCC - 1,3-дициклогексилкарбодиимид,

ДХЭ - 1,2-дихлорэтан,

ДХМ - дихлорметан,

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,

ДМФ - N,N-диметилформамид,

Hal - галоген,

ЛАН - литийалюминийгидрид,

MeOH - метанол,

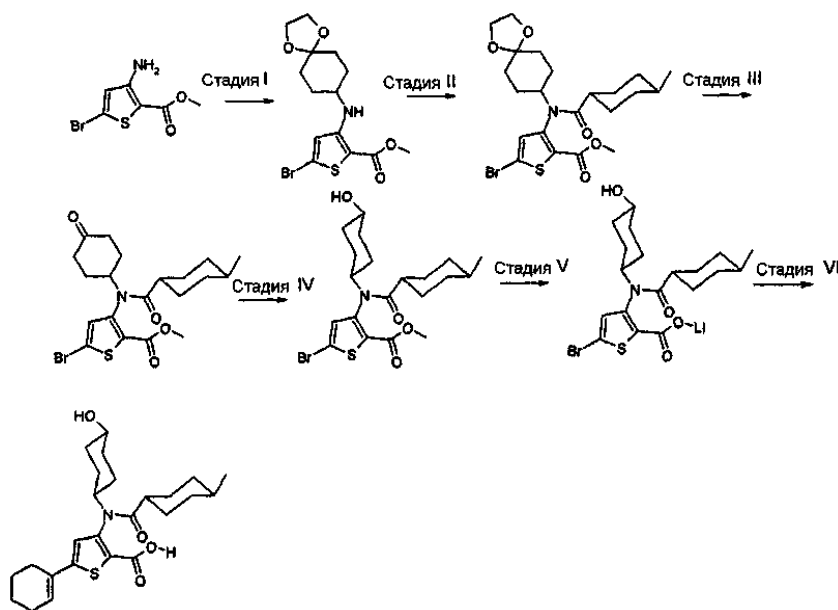
ТФУК - трифторуксусная кислота,

ТГФ - тетрагидрофуран,

LDA - диизопропиламид лития.

Очистку с помощью ВЭЖХ во всех случаях проводили с использованием колонки с обращенной фазой C18, наполненной частицами 5 мкм. Диаметр колонки составлял 19 мм, а длина составляла 100 мм. В качестве элюента использовали подходящий градиент ацетонитрила и воды при 3 mM концентрации HCl.

Пример 1. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 1).



Стадия I.

Суспензию метилового эфира 3-амино-5-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (17,0 г, 72,0 ммоль) в безводном ТГФ (21 мл) обрабатывали моноэтиленкеталем 1,4-циклогександиона (11,3 мг, 72,0 ммоль), а затем дихлоридом дибутилолова (1,098 г, 3,6 ммоль). Через 5 мин добавляли фенилсилан (9,74 мл, 79,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток растворяли в EtOAc, промывали NaHCO_3 , затем насыщенным раствором соли. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество разбавляли гексаном (500 мл). После фильтрования маточный раствор упаривали досуха, получая метиловый эфир 5-бром-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (24,79 г, 92% выход).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 6,90 (ушир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 3,95 (с, 4H), 3,78 (с, 3H), 3,35 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,65 (м, 4H).

Стадия II.

А. Получение хлорангида транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты.

Оксалилхлорид (2М в ДХМ, 117 мл) добавляли по каплям к суспензии транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты (16,6 г, 117 ммоль) в ДХМ (33 мл) и ДМФ (0,1 мл), реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. ДХМ удаляли при пониженном давлении и остаток упаривали вместе с ДХМ. Остаток растворяли в толуоле, получая 1М раствор.

В. Получение целевого соединения.

1М раствор хлорангида транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты добавляли к раствору метилового эфира 5-бром-3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (24,79 г, 65 ммоль) в толуоле (25 мл) с последующим добавлением пиридина (5,78 мл, 71,5 ммоль). Полученную смесь затем перемешивали в течение 16 ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляли толуолом (60 мл) и охлаждали до 5°C . После добавления пиридина (12 мл) и MeOH (5,6 мл) смесь перемешивали 2 ч при 5°C . Белую суспензию фильтровали и к маточному раствору добавляли толуол. Органическую фазу промывали 10% лимонной кислотой, насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток растирали в кипящем гексане (1500 мл). Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную колбу погружали в ледяную баню и перемешивали в течение 30 мин; белое твердое вещество отфильтровывали и промывали холодным гексаном (225 мл). Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% EtOAc:гексан в качестве элюента, получая конечное соединение - метиловый эфир 5-бром-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (10,5 г, 32%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): 6,84 (с, 1H), 4,62 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,77-1,11 (м, 14H), 1,79 (д, 3H), 0,77-0,59 (м, 2H).

Стадия III.

Метиловый эфир 5-бром-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (8,6 г, 17 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и обрабатывали 3н. раствором HCl (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и кон-

центрировали, получая метиловый эфир 5-бром-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества (7,4 г, 95%).

Стадия IV.

К охлажденному (0°C) раствору метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (5,9 г, 12,9 ммоль) в 50 мл MeOH при положительном давлении N₂ добавляли порциями NaBH₄ (250 мг, 6,4 ммоль, 0,5 экв.) (приблизительно 30 мин). После завершения добавления контролировали полноту протекания реакции с помощью ТСХ (гексан:EtOAc 1:1). Добавляли 10 мл 2% HCl и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc. Органические фазы объединяли и сушили над MgSO₄ и концентрировали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 77% выход) в виде твердого вещества.

Стадия V.

Метиловый эфир 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (3,0 г, 6,68 ммоль) растворяли в смеси ТГФ:метанол:H₂O в соотношении 3:2:1 (50 мл) и обрабатывали 1н. раствором LiOH·H₂O (8,0 мл, 8,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 60°C реакционную смесь упаривали досуха и использовали как таковую на следующей стадии.

Стадия VI.

Раствор 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилата (2,8 г, 6,3 ммоль) и циклогекс-1-илбороновой кислоты (1,18 г, 9,4 ммоль) в смеси ДМЭ (40,0 мл) и 2М водного Na₂CO₃ (20,0 мл) обрабатывали Pd(PPh₃)₄ (145 мг, 0,126 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 0,25 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой. Водный слой отделяли, промывали EtOAc и фильтровали через целит. Этот раствор подкисляли до pH 4 с помощью 1н. водного раствора HCl. Белое твердое вещество отфильтровывали. Этот остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси CH₂Cl₂:MeOH в качестве элюента, получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (2,3 г, 82%).

¹H ЯМР (CD₃OD, 400 МГц): δ [м.д.] 6,8 (с, 1H), 6,4-6,3 (ушир.с, 1H), 4,45-2,30 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,5-2,30 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 2H), 2,15-2,0 (м, 1H), 1,98-1,42 (м, 14H), 1,42-1,20 (м, 5H), 1,1-0,9 (м, 1H), 0,8 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,65-0,48 (м, 2H).

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[изопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 7),

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 8),

5-циклопент-1-енил-3-[(2,4-дихлорбензоил)изопропиламино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 15),

5-циклогекс-1-енил-3-[(4-гидроксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 16),

5-циклогекс-1-енил-3-[(2,4-дихлорбензоил)изопропиламино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 31),

5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 144),

5-циклогекс-1-енил-3-[метил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 37),

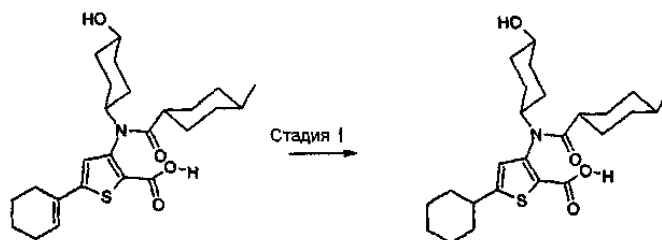
5-циклогекс-1-енил-3-[(4,4-диметилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 38),

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(3-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 39),

5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 35),

3-[изопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 43).

Пример 2. Получение 5-циклогексил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 2).



Стадия I.

К раствору 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (22 мг, 0,05 ммоль) в безводном MeOH (1 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (3 мг). Полученную реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 , перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали через целит и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием смеси CH_2Cl_2 :MeOH:гексаны в качестве элюента, получая 5-циклогексил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (7 мг, 32%).

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 93),

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 116),

5-(цис/транс-4-гидроксициклогексил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 85),

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 86),

5-циклогептил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 6),

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 21),

5-циклогексил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 112),

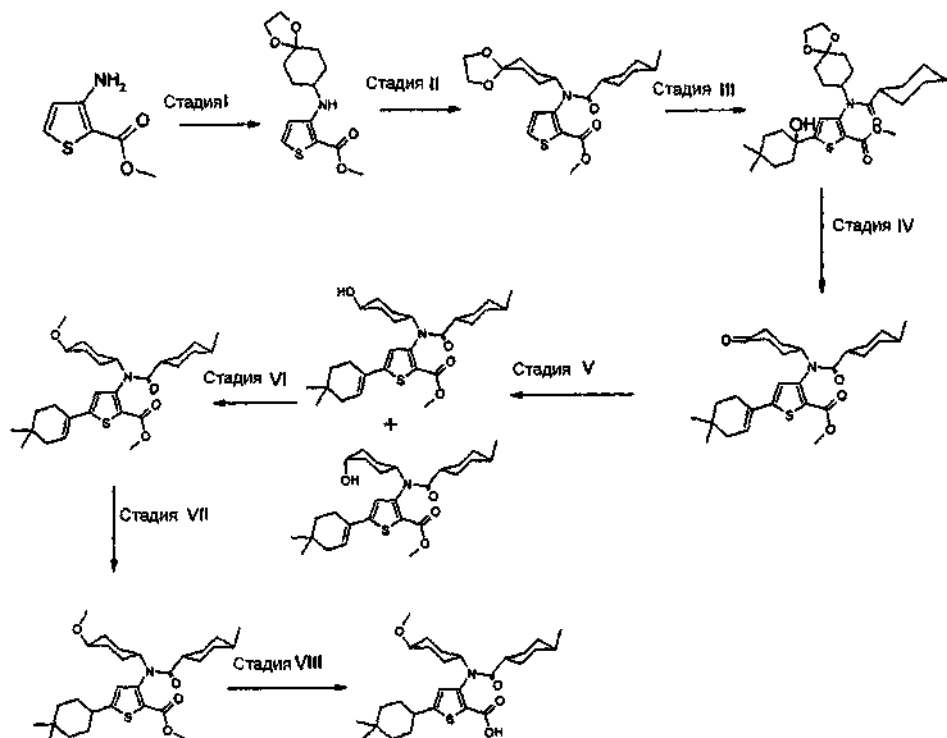
5-(цис/транс-4-фторциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 137),

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 64),

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(транс-4-метилциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 77),

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(цис-4-метилциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 78).

Пример 3. Получение 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 21).



Стадия I.

Суспензию метилового эфира 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 31,85 ммоль) в безводном ТГФ (9 мл) обрабатывали моноэтиленкеталем 1,4-циклогександиона (5,0 г, 32,05 ммоль) с последующим добавлением дихлорида дибутилолова (482 мг, 1,59 ммоль). Через 5 мин добавляли фенилсилан (4,3 мл, 34,96 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования остаток растворяли в EtOAc и промывали NaHCO_3 , а затем насыщенным раствором соли. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием 30% этилацетата в гексане в качестве элюента, получая метиловый эфир 3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (4,5 г, 47% выход).

Стадия II.

А. Получение хлорангидрида транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты.

Оксалилхлорид (2М в дихлорметане, 17 мл) добавляли по каплям к суспензии транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты (2,3 г, 16,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и ДМФ (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный хлорангидрид кислоты, который непосредственно использовали в следующей реакции.

В. Хлорангидрид транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты добавляли к раствору метилового эфира 3-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (2,4 г, 8,08 ммоль) в толуоле (18 мл) с последующим добавлением пиридина (0,7 мл). Полученную смесь затем перемешивали в течение 16 ч при кипении с обратным холодильником. Реакционную смесь разбавляли толуолом (7 мл) и охлаждали до 5°C . После добавления пиридина (1,5 мл) и MeOH (0,8 мл) смесь перемешивали 2 ч при 5°C . Твердое белое вещество отфильтровывали и промывали толуолом. Фильтрат промывали 10% лимонной кислотой, водным раствором NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% EtOAc:гексан в качестве элюента, получая метиловый эфир 3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,3 г, 68%).

Стадия III.

Диизопропиламин (5,75 г, 56,8 ммоль) и безводный ТГФ (58 мл) добавляли в высушенную 3-горлую круглодонную колбу емкостью 500 мл в атмосфере азота. Раствор охлаждали до -40°C и добавляли медленно nBuLi (39 мл, 47,4 ммоль), поддерживая температуру внутри колбы при -40°C . Через 15 мин добавляли по каплям суспензию метилового эфира 3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (10,0 г, 23,7 ммоль) в ТГФ (70 мл), поддерживая температуру внутри колбы при -40°C . После протекания реакции в течение 30 мин при -40°C добавляли в виде одной порции 4,4-диметилциклогексанон (5,88 г, 47,7 ммоль) и перемешивали при -40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , распределяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным рас-

твором соли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая неочищенный метиловый эфир 3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(1-гидрокси-4,4-диметилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (14,4 г), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия IV.

К раствору метилового эфира 3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(1-гидрокси-4,4-диметилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (14,4 г, предшествующая стадия) в безводном толуоле (50 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин. К смеси добавляли воду (1,28 г, 71,1 ммоль) и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь упаривали досуха, экстрагировали EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и упаривали, получая неочищенный метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (13,3 г), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия V.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (13,3 г, предшествующая стадия) в 195 мл MeOH при 0°C добавляли порциями. NaBH_4 (450 мг, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C . После завершения реакции медленно добавляли HCl (1н.). Смесь упаривали досуха и остаток распределяли между EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали (3×) и объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси (30:70) EtOAc :гексан в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (5155 мг) в виде твердого вещества и метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(цис-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (789 мг) в виде твердого вещества. Общий выход по стадиям III, IV и V составлял 51%.

Стадия VI.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,0 г, 4,1 ммоль) и метилиодида (7,6 мл, 123 ммоль) в безводном ДМФ (20 мл) при 0°C добавляли порциями NaN (60% суспензия в масле, 328 мг, 8,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 90 мин при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили добавлением водной HCl (2н.). После экстракции EtOAc органическую фракцию промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси гексан- EtOAc (80:20) в качестве элюента, получая 950 мг (46%) метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества.

Стадия VII.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксицикло-гексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (950 мг, 1,89 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (100 мг). Полученную реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 , перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч и затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и затем упаривали досуха, получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (890 мг, 93%), который использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

Стадия VIII.

Метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (890 мг, 1,76 ммоль) растворяли в смеси 3:2:1 ТГФ:метанол: H_2O (50 мл) и обрабатывали 1н. раствором $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (5,29 мл, 5,29 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при 60°C реакционную смесь упаривали досуха и суспендировали в воде. Реакционную смесь подкисляли до pH 3. После экстракции EtOAc органическую фракцию промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси CH_2Cl_2 : MeOH (90:10) в качестве элюента, получая 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (535 мг, 58%) в виде твердого вещества.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, и различных замещенных кетонов могут быть получены следующие соединения:

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(цис-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 17),

RS-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]-5-(2-метилциклогекс-2-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 58),

RS-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]-5-(6-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 59),

RS-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(6-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 60),

RS-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(5-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 61),

5-(5,5-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 138),

5-бицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 28),

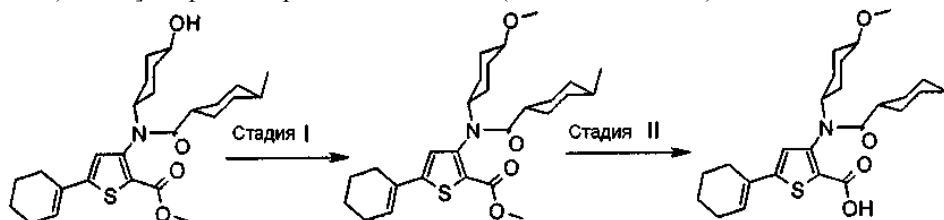
5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 20),

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 8),

3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифторметилциклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 108),

3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифторметилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 124).

Пример 4. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 12).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,007 г, 2,19 ммоль) в безводном ДМФ добавляли йодметан (4,10 мл, 65,7 ммоль), смесь охлаждали до 0°C и добавляли порциями в течение 5 мин NaH (60% суспензия в масле, 175 мг, 4,38 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч 40 мин и гасили ее добавлением воды и подкисляли 2н. HCl. Смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным раствором соли. Органическую фракцию отделяли, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0→50% этилацетата в гексане, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (857 мг, 83%).

¹H NMR (DMCO-d₆, 400 МГц): δ [м.д.] 13,1-13,0 (ушир.с, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,41 (с, 1H), 4,31-4,24 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,90-2,84 (м, 1H), 2,42-2,20 (м, 2H), 2,15 (м, 2H), 1,98-1,78 (м, 4H), 1,68-1,64 (м, 2H), 1,58-1,35 (м, 8H), 1,21-1,02 (м, 5H), 0,87-0,77 (м, 1H), 0,72 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,63-0,46 (м, 2H).

Стадия II.

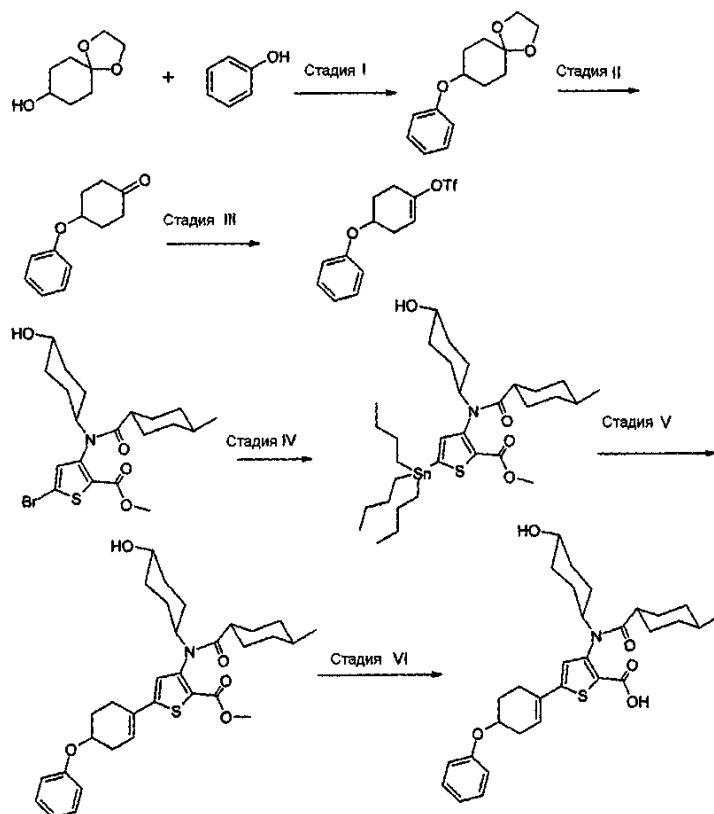
Метиловый эфир со стадии I гидролизуют, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту в виде твердого вещества.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метоксициклогексил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 23),

3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 145).

Пример 5. 3-[(транс-4-Гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 33).



Стадия I.

К раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ола (1,85 мг, 11,70 ммоль), фенола (1,0 г, 10,64 ммоль), PPh_3 (3,07 г, 11,70 ммоль) в 15 мл ТГФ при 0°C добавляли диизопропилазодикарбоксилат (6 мл, 11,70 ммоль, 40% в толуоле). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Избыток ТГФ удаляли с помощью роторного испарителя и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетата и гексана (1:19), получая 8-фенокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (1,3 г, 52%) в виде твердого вещества.

Стадия II.

К раствору соединения 8-фенокси-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (2,0 г, 8,55 ммоль) в ТГФ (12 мл) добавляли 3н. HCl (водная, 12 мл) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Избыток ТГФ удаляли с помощью роторного испарителя и неочищенную реакционную смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетата и гексана (1:4), получая 4-феноксикicloгексанон (900 мг, 56%) в виде белого твердого вещества.

Стадия III.

К раствору 4-феноксикicloгексанона (100 мг, 0,53 ммоль) в ТГФ (2 мл), охлажденному до -78°C, добавляли гексаметилдисилазин лития (0,6 мл, 0,58 ммоль, 1М в ТГФ) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч. Добавляли N-фенил-бис(трифторметансульфонамид) (282 мг, 0,79 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Перемешивание продолжали в течение ночи, растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси этилацетата и гексана (1:4), получая 4-феноксикicloгекс-1-ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (120 мг, 71%) в виде сиропа.

Стадия IV.

К перемешиваемому раствору метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (500 мг, 1,09 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли $(\text{PPh}_3)_4\text{Pd}$ (164 мг, 0,13 ммоль) и 1,1,1,2,2,2-гексабутилдистаннан (1,09 мл, 2,18 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 110°C в течение 8 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя с последующей флэш-хроматографической очисткой с использованием смеси EtOAc и гексана (1:1) давали метиловый эфир 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-трибутилстаннан-5-тиофен-2-карбоновой кислоты (150 мг, 21%) в виде сиропа.

Стадия V.

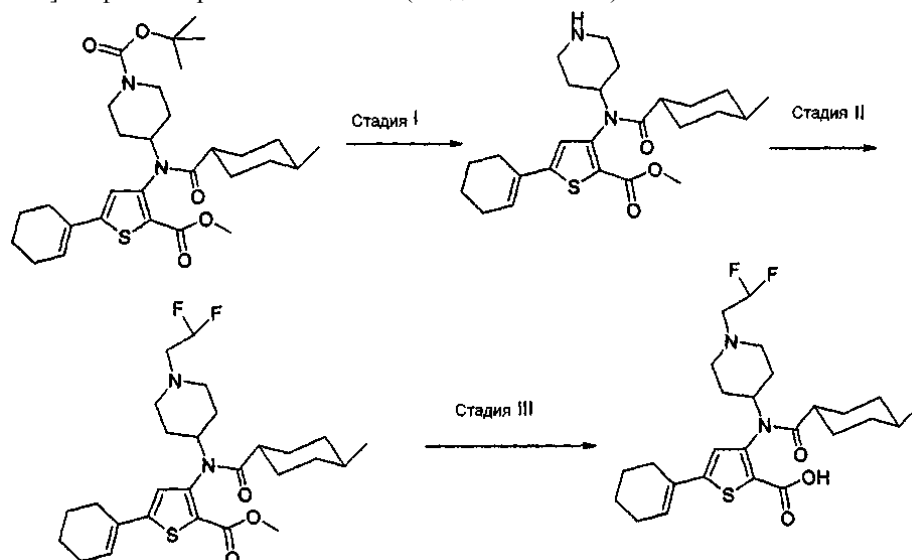
К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-трибутилстаннан-5-тиофен-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,23

ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли $(PPh_3)_4Pd$ (26 мг), $CuBr$ (2 мг, каталитическое количество) и 4-феноксиклогекс-1-ениловый эфир трифторметансульфоновой кислоты (87 мг, 0,27 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч. Протекание реакции контролировали с помощью ТСХ. Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя с последующей колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетата и гексана (4:1) давали метиловый эфир 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксиклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (30 мг, 24%) в виде сиропа.

Стадия VI.

К перемешиваемому раствору метилового эфира 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксиклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,05 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂О:МеОН (3:1:2) (2 мл) добавляли LiOH в воде (1н.) (0,2 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. Водный слой подкисляли 0,1н. HCl. EtOAc слой отделяли и сушили над Na₂SO₄. Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя с последующей ВЭЖХ очисткой давали 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксиклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновую кислоту (3 мг, 10%) в виде пены.

Пример 6. 5-Циклогекс-1-енил-3-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 92).



Стадия I.

Раствор трет-бутилового эфира 4-[(5-циклогекс-1-енил-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]пиперидин-1-карбоновой кислоты (2,3 г, 4,22 ммоль) в дихлорметане (15 мл) и трифторуксусной кислоте (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N₂ в течение 4 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток распределяли между этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием метанола, хлороформа и триэтиламина (10:89:1) в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 80%) в виде твердого вещества.

Стадия II.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль) и 2-йод-1,1-дифторэтана (53 мг, 0,45 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли NaH (18 мг, 0,45 ммоль, 60%) при 0°C в атмосфере N₂. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Избыток NaH гасили добавлением воды и смесь распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (43 мг, 38%) в виде белого твердого вещества.

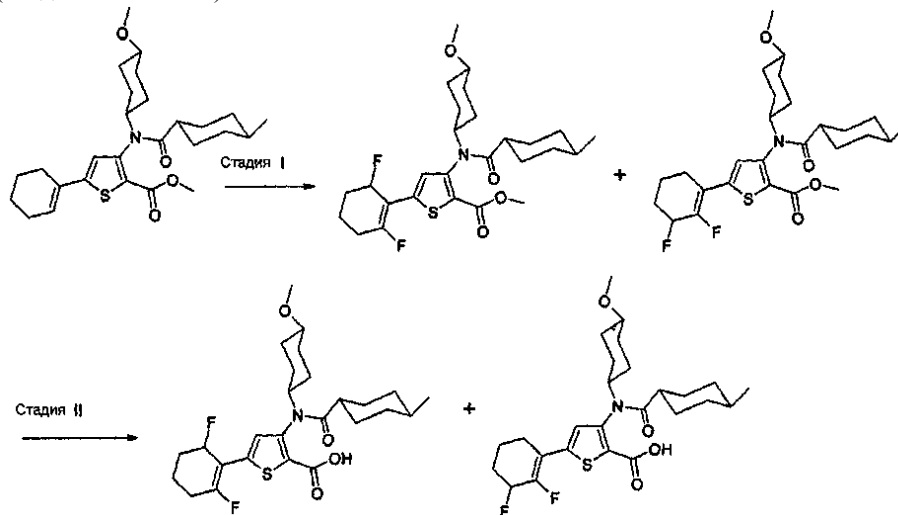
Стадия III.

К перемешиваемому раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (40 мг, 0,08

ммоль) в смеси ТГФ:Н₂О:МеОН (3:1:2) (1 мл) добавляли LiOH в воде (1н.) (0,16 мл, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с помощью роторного испарителя и остаток обрабатывали 0,1н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc. EtOAc слой сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя с последующей ВЭЖХ очисткой давали 5-циклогекс-1-енил-3-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (9,0 мг, 39%) в виде пены.

Аналогично была синтезирована 5-(циклогекс-1-енил-3-[[1-(2-фторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 139).

Пример 7. 5-(2,6-Дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 119) и 5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 120).



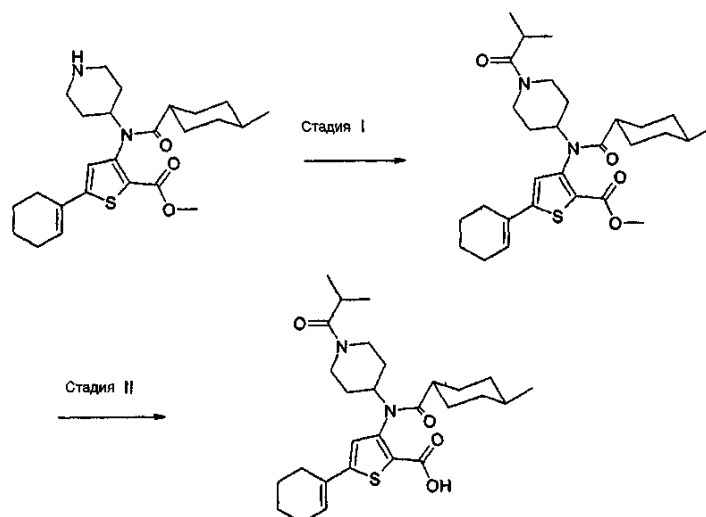
Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,21 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли фторирующий реагент selectfluorTM и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетата и гексана (1:1), получая смесь метилового эфира 5-(2,6-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и метилового эфира 5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (83 мг, 78%) в виде сиропа.

Стадия II.

К раствору метилового эфира 5-(2,6-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и метилового эфира 5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (83 мг, 0,16 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂О:МеОН (3:1:2) (2 мл) добавляли LiOH в воде (1н.) (0,5 мл, 0,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя и остаток обрабатывали 0,1н. раствором HCl и экстрагировали EtOAc. EtOAc слой сушили над Na₂SO₄. Фильтрование и удаление растворителя при пониженном давлении с помощью роторного испарителя с последующей ВЭЖХ очисткой давали 5-(2,6-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (3 мг) и 5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (3 мг) с общим выходом выделенного продукта 8%.

Пример 8. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(1-изобутирилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 141).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли триэтиламин (3 мл) и изобутирилхлорид (28 мкл, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат и гексан (1:1) в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-изобутирилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (55 мг, 47%) в виде белого твердого вещества.

Стадия II.

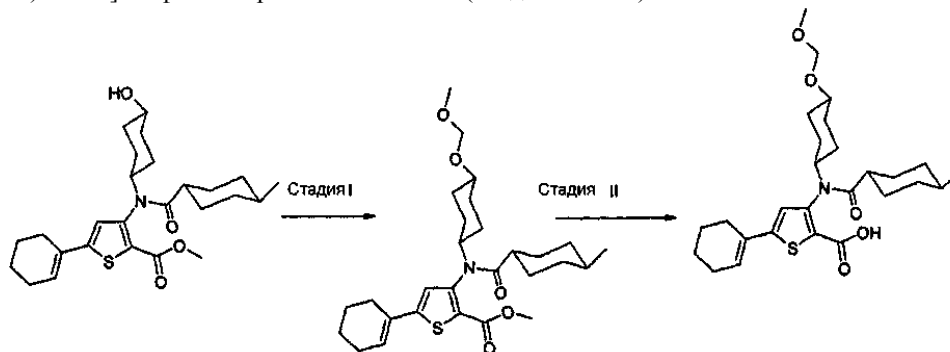
К перемешиваемому раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-изобутирилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,10 ммоль) в смеси ТГФ: H_2O : MeOH (3:1:2) (3 мл) добавляли LiOH в воде (1н.) (0,3 мл, 0,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя и остаток обрабатывали раствором 0,1н. HCl и экстрагировали в EtOAc . EtOAc слой сушили над Na_2SO_4 . Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с использованием роторного испарителя с последующей ВЭЖХ очисткой давали 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-изобутирилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (30,0 мг, 61%) в виде пены.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 101),

5-циклогекс-1-енил-3-{(4-метилциклогексанкарбонил)-[4-(метилпропиониламино)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 140).

Пример 9. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение 24).



Стадия I.

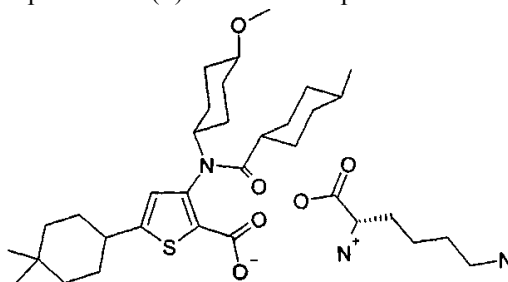
К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1 г, 2,18 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,6 мл, 3,3 ммоль), хлорметилметиловый эфир (250 мкл, 3,3 ммоль) и DMAP (40 мг, 0,33 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодиль-

ником в течение 12 ч. Растворители удаляли и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси этилацетат и гексан (1:3) в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (780 мг, 71%) в виде сиропа.

Стадия II.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (775 мг, 1,54 ммоль) в смеси ТГФ: H₂O:MeOH (3:1:2) (10 мл) добавляли LiOH в воде (1н.) (4,6 мл, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с использованием роторного испарителя и остаток обрабатывали раствором 0,1н. HCl и экстрагировали в EtOAc. EtOAc слой сушили над Na₂SO₄. Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с использованием роторного испарителя с последующей ВЭЖХ очисткой давали 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (380 мг, 50%) в виде пены.

Пример 10. 5-(4,4-Диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилат (S)-5-амино-1-карбоксипентиламмония (соединение № 100).



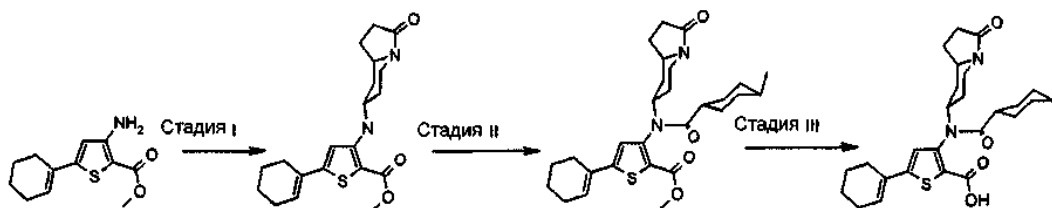
К раствору 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (80 мг, 0,16 ммоль) в смеси диоксана и воды (1:1, 10 мл) добавляли L-лизин при 0°C. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Диоксан удаляли с использованием роторного испарителя (частичное упаривание) и затем раствор лиофилизировали, получая 104 мг 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилата (S)-5-амино-1-карбоксипентиламмония в виде пены.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилат (2-гидроксиэтил)триметиламмония (соединение № 110),

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилат метил-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)аммония (соединение № 109).

Пример 11. Получение RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 87).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (689 мг, 2,90 ммоль) и 3-оксооктагидроиндолизин-7-она (750 мг, 4,90 ммоль, получен, как описано в Tetrahedron, 1975, 1437) в 3 мл безводного ТГФ добавляли дихлорид дибутилолова (88 мг, 0,29 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем добавляли фенилсилан (394 мкл, 3,19 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента 30-100% EtOAc в гексане, получая 973 мг (90%) метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия II.

Хлорангидрид транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты добавляли к раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (698 мг, 1,86 ммоль) и пиридина (166 мкл, 2,05 ммоль) в безводном толуоле (8 мл). Смесь нагревали при ки-

пении с обратным холодильником в течение 16 ч, затем доводили до комнатной температуры, добавляли дополнительное количество пиридина (0,2 мл) и MeOH (1 мл). Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным раствором соли; органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента 0-100% EtOAc в гексане, получая 592 мг (64%) метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

Метилловый эфир со стадии II (565 мг, 1,13 ммоль) гидролизовали гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая 390 мг (71%) RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения при использовании других кетонов на стадии I:

3-[(транс-4-трет-бутилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 44);

3-[(цис-4-трет-бутилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 45);

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 66);

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис/транс-декагидронафталин-2-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 65);

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 67);

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис/транс-4-метоксиметилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 126) (кетон для стадии I может быть получен, как описано в Liebigs Annalen der Chemie (1994), (9), 911-15);

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-метоксиметилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 131) (кетон для стадии I может быть получен, как описано в Liebigs Annalen der Chemie (1994), (9), 911-15);

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метоксиметилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 132) (кетон для стадии I может быть получен, как описано в Liebigs Annalen der Chemie (1994), (9), 911-15);

3-[(транс-3-карбокситранс-4-метилкарбамоилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 68) (кетон для стадии I может быть получен согласно Canadian Journal of Chemistry (1982), 60(4), 419-24);

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(тетрагидропиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 29);

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(тетрагидро-тиопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 42);

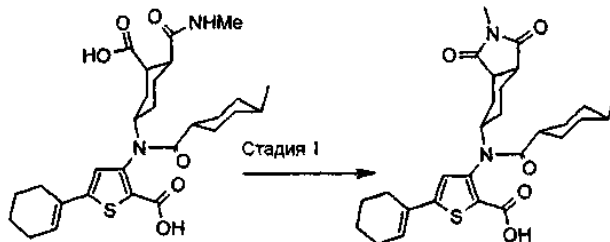
5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 52);

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 53);

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 56);

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат натрия (соединение № 93).

Пример 12. Получение RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 72).

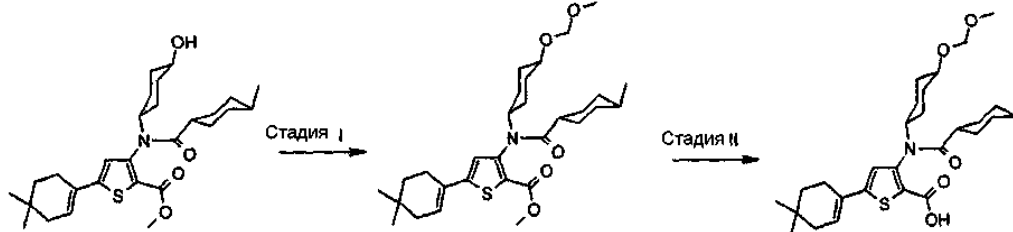


Стадия I.

К раствору 3-[(транс-3-карбокситранс-4-метилкарбамоилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (44 мг, 0,083 ммоль; получена, как описано в примере 11) в безводном CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли iPr₂EtN (29 мкл, 0,166 ммоль) и HATU (33 мг, 0,087

ммоль) и смесь перемешивали в течение 72 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали досуха и остаток очищали препаративной ВЭЖХ, получая 22 мг (52%) RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-1,3-диоксооктагидроизоиндол-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества после лиофилизации.

Пример 13. Получение 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 114).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (406 мг, 0,83 ммоль), *i*-Pr₂EtN (218 мкл, 1,25 ммоль) и DMAP (15 мг, 0,12 ммоль) в безводном CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли хлорметилметилэфир (95 мкл, 1,25 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором соли, органическую фракцию сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-30% EtOAc в гексанах, получая 286 мг (65%) метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

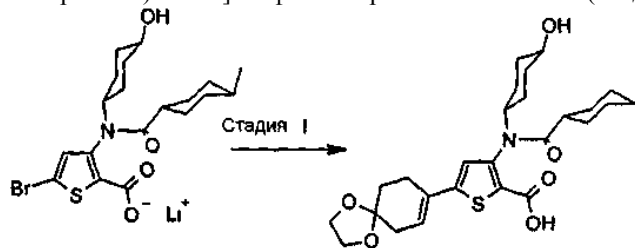
Стадия II.

Метилэфир со стадии I (285 мг, 0,54 ммоль) растворяли в смеси ТГФ:H₂O:метанол в соотношении 4:2:1 (7 мл), добавляли к раствору LiOH·H₂O (225 мг, 5,36 ммоль) и нагревали его в микроволновой печи при 120°C в течение 5 мин, затем дополнительно в течение 5 мин при 130°C. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, подкисляли 2н. HCl, промывали насыщенным раствором соли и органическую фракцию сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в CH₂Cl₂, получая 265 мг (95%) 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-этоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 125).

Пример 14. Получение 5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 14).



Стадия I.

К раствору 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилата лития (498 мг, 1,10 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (412 мг, 1,55 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли 2М раствор Na₂CO₃ (3 мл) и из смеси удаляли кислород, барботируя азот через раствор в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли Pd(PPh₃)₄ и ее нагревали при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 2 ч. Смесь доводили до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, промывая EtOAc и H₂O. Фильтрат экстрагировали EtOAc (4×), затем водную фракцию отделяли и подкисляли 2н. HCl до pH 2-3. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и CH₂Cl₂-MeOH, органическую фракцию сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенное соединение перекристаллизовывали из CH₃CN, получая 453 мг (82%) 5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения с использованием других бороновых кислот:

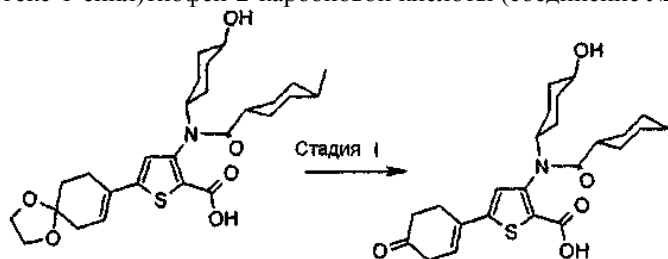
5-циклогепт-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 5),

RS-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 4),

RS-5-(4-трет-бутилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 13),

RS-3-[циклогексил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 47) и 5-циклогепт-1-енил-3-[циклогексил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 46) были получены из 5-бром-3-[циклогексил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоксилата лития, полученного из метилового эфира 5-бром-3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты.

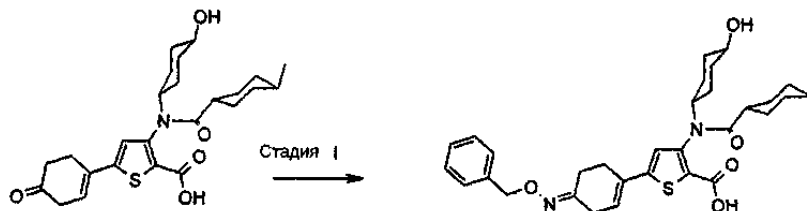
Пример 15. Получение 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 25).



Стадия I.

К раствору 5-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (428 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 3н. HCl (2,5 мл) и смесь нагревали при 40°C в течение 5 ч. Затем ее разбавляли CH₂Cl₂ (70 мл) и промывали насыщенным раствором соли и водой. Органическую фракцию сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в CH₂Cl₂, получая 278 мг (71%) 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 16. Получение 5-{4-бензилоксииминоциклогекс-1-енил}-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 26).

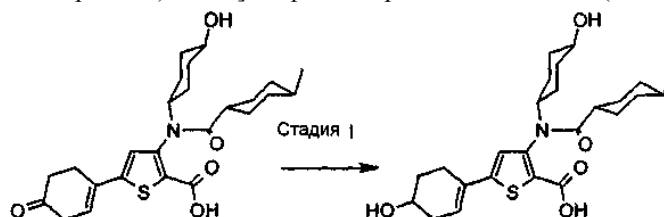


Стадия I.

К раствору 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (30 мг, 0,065 ммоль) в смеси 2:1 H₂O-этанол (3 мл) добавляли гидрохлорид О-бензилгидроксиламина (21 мг, 0,13 ммоль) и ацетат натрия (18 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь экстрагировали CH₂Cl₂, органическую фазу сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 2-15% MeOH в CH₂Cl₂, получая 20 мг (54%) 5-{4-бензилоксииминоциклогекс-1-енил}-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

5-{4-Этоксииминоциклогекс-1-енил}-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 27) может быть получена аналогичным образом с использованием О-этилгидроксиламина.

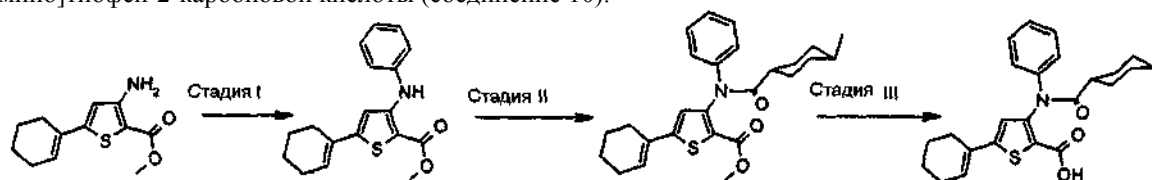
Пример 17. Получение RS-5-(4-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 34).



Стадия I.

К раствору 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (87 мг, 0,19 ммоль) в безводном MeOH (5 мл) добавляли боргидрид натрия (4 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора NH_4Cl , подкисляли до pH 3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органическую фракцию промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0-10% MeOH в CH_2Cl_2 , получая 49 мг (56%) RS-5-(4-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 18. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-фениламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение 10).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (111 мг, 0,47 ммоль) и бромбензола (54 мкл, 0,51 ммоль) в безводном диоксане (3 мл) добавляли карбонат цезия (459 мг, 1,41 ммоль) и Pd_2dba_3 (43 мг, 0,047 ммоль) и из смеси удаляли кислород, барботируя азот через раствор в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли BINAP (47 мг, 0,075 ммоль) и нагревали ее при кипении с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Смесь разбавляли CH_2Cl_2 и фильтровали через целит, промывая CH_2Cl_2 . Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 2-30% EtOAc в гексанах, получая 111 мг (76%) метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-фениламинотиофен-2-карбоновой кислоты.

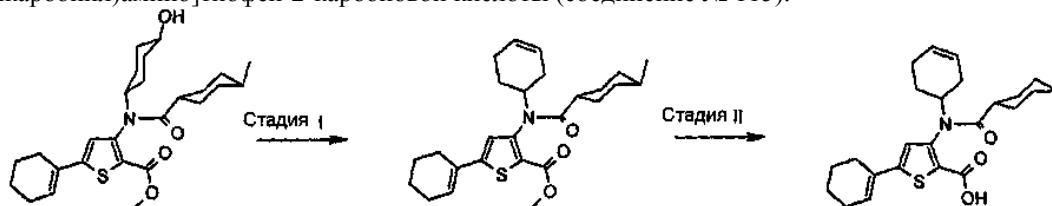
Стадия II.

Метилвый эфир со стадии I (565 мг, 1,13 ммоль) ацилировали с использованием хлорангидрида транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты, как описано ранее (пример 11, стадия II), получая 41 мг (27%) метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)фениламино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

Продукт со стадии II (38 мг, 0,09 ммоль) гидролизуют гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая 32 мг (89%) 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)фениламино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 19. Получение RS-5-циклогекс-1-енил-3-[циклогекс-3-енил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 115).



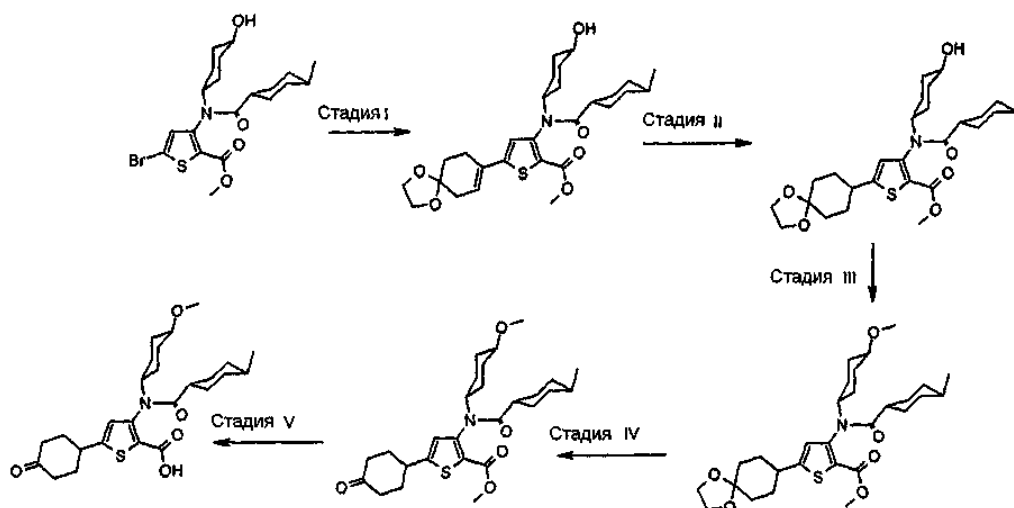
Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (390 мг, 0,85 ммоль) в безводном ДМФ (3 мл) при 0°C добавляли 0,34 мл 10М раствора CHF_2I в бензоле с последующим добавлением NaNH (60% суспензия в масле, 68 мг, 1,70 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч, давая ей возможность нагреваться до комнатной температуры. Затем смесь переносили в герметично закупоренную пробирку и нагревали ее в микроволновой печи в течение 20 мин при 120°C. Смесь обрабатывали, как описано в примере 4, и очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0→50% этилацетата в гексане, получая метилый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[циклогекс-3-енил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (132 мг, 35%).

Стадия II.

Метилый эфир со стадии I (132 мг, 0,30 ммоль) гидролизуют гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая 99 мг (77%) RS-5-циклогекс-1-енил-3-[циклогекс-3-енил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту в виде твердого вещества.

Пример 20. Получение 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 113).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,312 г, 2,86 ммоль) и 1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-бороновой кислоты (1,066 г, 4,01 ммоль) в ДМФ (12 мл) добавляли 2М раствор Na_2CO_3 (6 мл) и из смеси удаляли кислород, барботируя азот через раствор в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ и нагревали ее при 100°C в течение 40 мин. Смесь доводили до комнатной температуры, разбавляли CH_2Cl_2 , подкисляли 3н. HCl до pH 2-3 и экстрагировали EtOAc . Органическую фракцию промывали NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента в смеси гексаны- EtOAc , получая 1,368 г (92%) метилового эфира 5-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде твердого вещества.

Стадия II.

Из раствора метилового эфира 5-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-7-ен-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (981 мг, 1,89 ммоль) в безводном MeOH (30 мл) удаляли кислород, барботируя азот через раствор в течение 5 мин, затем добавляли 10% палладий-на-угле (202 мг), азот барботировали еще в течение 5 мин и затем заменяли его на водород и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH , и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 928 мг (95%) неочищенного метилового эфира 5-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-8-ил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты, который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия III.

Продукт со стадии II (922 мг, 1,77 ммоль) обрабатывали метилиодидом (2,21 мл, 35,48 ммоль) и 60% суспензией в масле гидроксида натрия (142 мг, 3,54 ммоль) с использованием способа, описанного для стадии I примера 4, получая 1,143 г (100%) неочищенного метилового эфира 5-(1,4-диоксапиро[4.5]дец-8-ил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

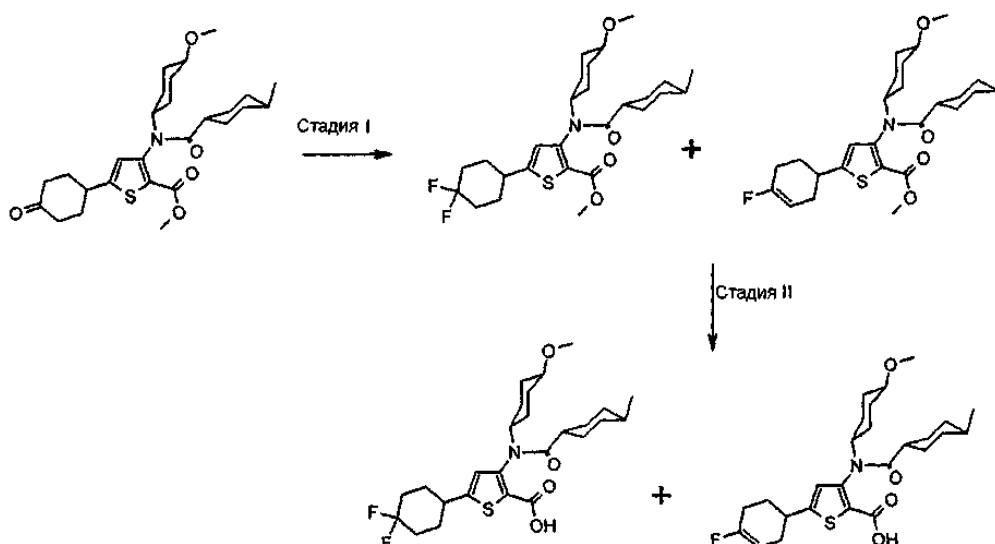
Стадия IV.

Продукт со стадии III растворяли в ТГФ (40 мл), добавляли к этому раствору 3н. HCl (20 мл) и смесь нагревали в течение 3 ч при 50°C , затем дополнительно в течение 3 ч при 60°C . Смесь доводили до комнатной температуры, экстрагировали CH_2Cl_2 , промывали раствором бикарбоната натрия и насыщенным раствором соли, органическую фракцию отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. После очистки колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента гексаны- EtOAc , получали 726 мг (85%) метилового эфира 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия V.

Продукт со стадии IV (61 мг) гидролизуют гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 - MeOH) 23 мг (39%) 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновую кислоту.

Пример 21. Получение 5-(4,4-дифторциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 122) и RS-5-(4-фторциклогекс-3-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 123).



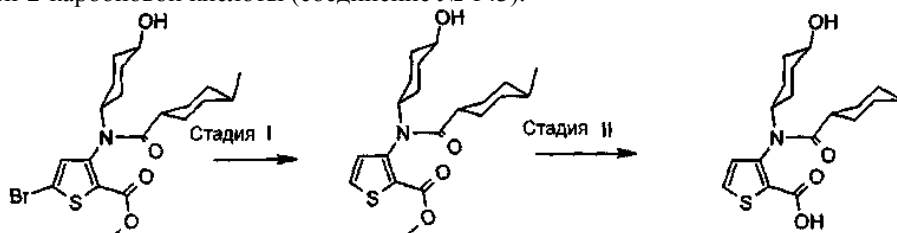
Стадия I.

К раствору метилового эфира 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (652 мг, 1,33 ммоль) в безводном толуоле добавляли DAST (523 мкл, 3,99 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором соли. Органическую фракцию отделяли, сушили над Na_2SO_4 , концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента гексаны- EtOAc , получая 600 мг (88%) смеси в соотношении 7:3 метилового эфира 5-(4,4-дифторциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и метилового эфира 5-(4-фторциклогекс-3-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия II.

Продукт со стадии I (584 мг) гидролизовали с использованием гидроксида лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая после разделения методом препаративной ВЭЖХ 270 мг 5-(4,4-дифторциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и 55 мг RS-5-(4-фторциклогекс-3-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 22. Получение 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 143).



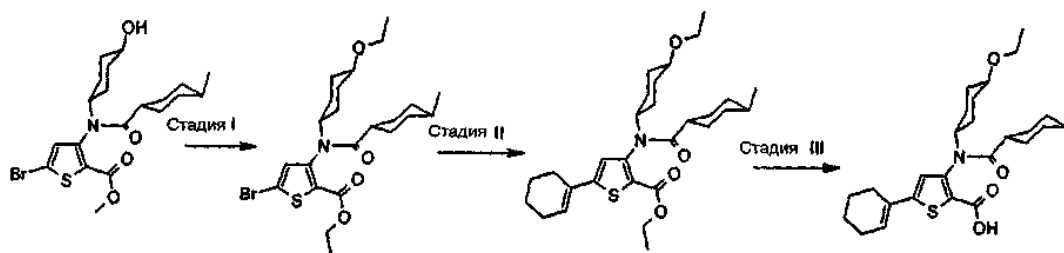
Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (229 мг, 0,50 ммоль) в безводном MeOH (5 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (53 мг), азот барботировали через раствор в течение 10 мин, затем его заменяли на водород и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь фильтровали через целит, промывая MeOH , и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 199 мг неочищенного метилового эфира 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты, который использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия II.

Продукт со стадии I (30 мг) гидролизовали с использованием гидроксида лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая после очистки колоночной хроматографией на силикагеле (CH_2Cl_2 - MeOH) 16 мг (57%) 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 23. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-этоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 22).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (269 мг, 0,59 ммоль) в безводном ДМФ (2 мл) добавляли йодэтан (279 мкл, 2,95 ммоль), смесь охлаждали до 0°C и NaH (60% суспензия в масле, 47 мг, 1,17 ммоль) добавляли порциями в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч и гасили ее добавлением воды и подкислением 2н. HCl. Смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали насыщенным раствором соли. Органическую фракцию отделяли, сушили над Na₂SO₄, концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 0→50% этилацетата в гексане, получая 176 мг смеси этилового и метилового эфиров 5-бром-3-[(транс-4-этоксциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в соотношении 2:1.

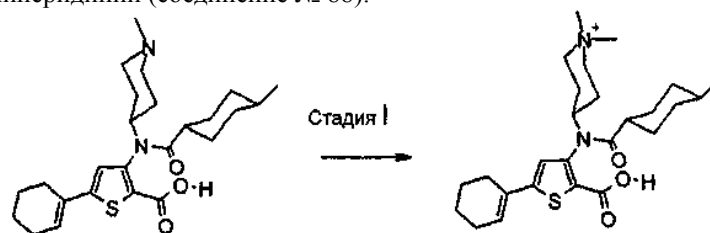
Стадия II.

Продукт со стадии I (277 мг) подвергали взаимодействию с циклогексенбороновой кислотой (91 мг, 0,72 ммоль), получая 173 мг (63%) этилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-этоксциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

Сложный эфир со стадии II (173 мг, 0,34 ммоль) гидролизовали с использованием гидроксида лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая 91 мг 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-этоксциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Пример 24. 4-[(2-Карбокси-5-циклогекс-1-енилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1,1-диметилпиперидиний (соединение № 88).

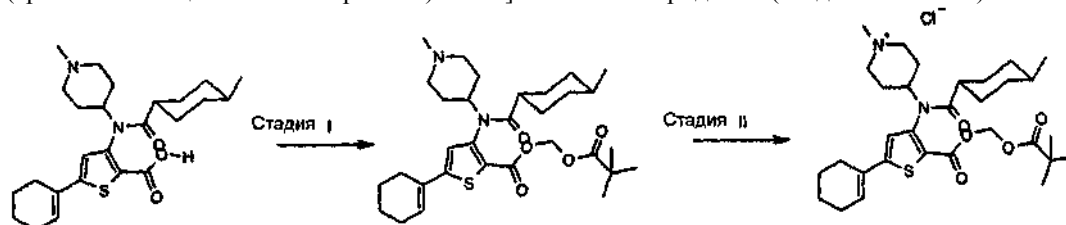


Стадия I.

К раствору 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,02 ммоль) в 0,5 мл безводного дихлорметана при 0°C (ледяная баня) в атмосфере азота добавляли метилиодид (3,1 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и 150 мин при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении, получая 10 мг (100%) 4-[(2-карбокси-5-циклогекс-1-енилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1,1-диметилпиперидиния.

Ссылка: патент США 4962101.

Пример 25. Хлорид 4-[[5-циклогекс-1-енил-2-(2,2-диметилпропионил оксиметоксикарбонил)тиофен-3-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния (соединение № 89).



Стадия I.

К раствору 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,27 ммоль) в 5,0 мл безводного диметилформамида в атмосфере азота добавляли карбонат цезия (351 мг, 1,08 ммоль) и хлорметиловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (45 мг, 0,297 ммоль). Смесь перемешивали в течение 120 мин при 60°C. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. EtOAc слой отделяли и промывали 3 раза водой, сушили над Na₂SO₄. Фильтрацию и удаление растворителя при пониженном давлении с использованием роторного испари-

теля с последующей очисткой ВЭЖХ давали 120 мг (79%) 2,2-диметилпропионил оксиметилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

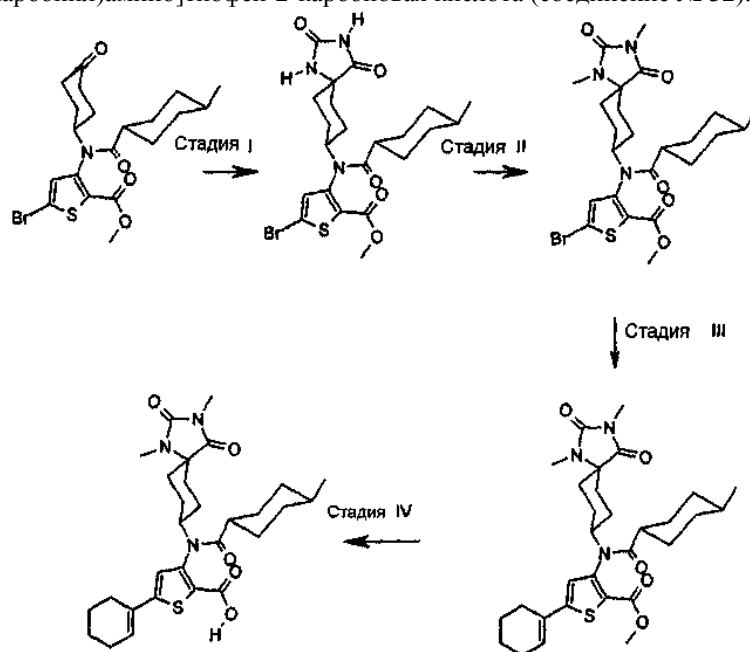
Стадия II.

К раствору 2,2-диметилпропионил оксиметилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (112 мг, 0,20 ммоль) в 5,0 мл безводного метанола в атмосфере азота при 0°C (ледяная баня) добавляли 3 капли HCl (6н.). Смесь перемешивали в течение 5 мин и упаривали при пониженном давлении с помощью ротационного испарителя, получая 109 мг гидрохлорид 4-[[5-циклогекс-1-енил-2-(2,2-диметилпропионил оксиметоксикарбонил)тиофен-3-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

хлорид 4-[[5-циклогекс-1-енил-2-изопропоксикарбонил оксиметоксикарбонилтиофен-3-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния (соединение № 90).

Пример 26. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 32).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-бром-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1000 мг, 2,20 ммоль) в 30 мл безводного метанола добавляли водный раствор карбоната аммония (634 мг, 6,60 ммоль, 15 мл H₂O) и твердый цианид калия (634 мг, 6,60 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при 55°C в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. EtOAc слой отделяли, промывали 3 раза водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 50% EtOAc в гексане, получая 510 мг (45%) метилового эфира 5-бром-3-[(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия II.

К раствору метилового эфира 5-бром-3-[(2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (360 мг, 0,68 ммоль) в 5 мл безводного диметилформамида при 0°C добавляли 60% гидрид натрия (82 мг, 2,05 ммоль) и метилиодид (291 мг, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь распределяли между этилацетатом и водой. EtOAc слой отделяли, промывали 3 раза водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 30% EtOAc в гексане, получая 200 мг (50%) метилового эфира 5-бром-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

Использовали тот же способ, как описано в примере 20, стадия I.

Стадия IV.

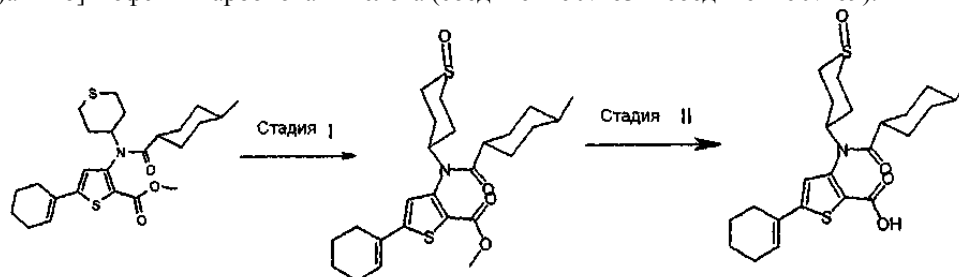
Использовали тот же способ, как описано в примере 3, стадия VIII.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 79),

5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 75).

Пример 27. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(1-оксогексагидротиопиран-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 63 + соединение № 69).



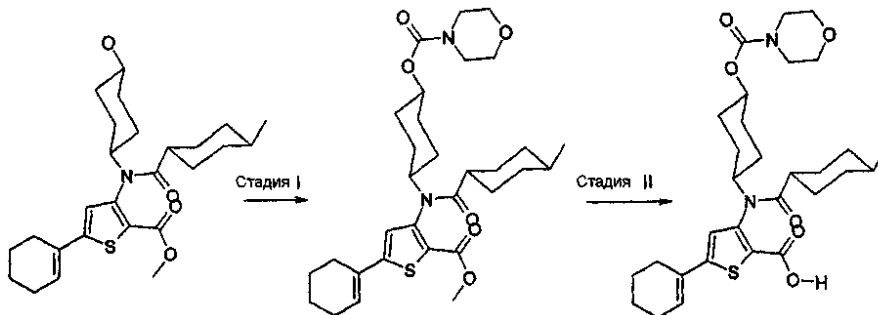
Стадия I.

К смеси метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(тетрагидротиопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль) в 2 мл EtOH добавляли гексагидрат бис(монопериоксифталата) магния (53 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. После упаривания досуха остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси ацетон/гексан (1:5), получая 12 мг основного изомера и 8 мг смеси (30:70) с минорным изомером метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-оксогексагидротиопиран-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия II.

Использовали тот же способ, как описано в примере 3, стадия VIII.

Пример 28. 4-[(2-Карбокси-5-циклогекс-1-енилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]циклогексиловый эфир морфолин-4-карбоновой кислоты (соединение № 18).



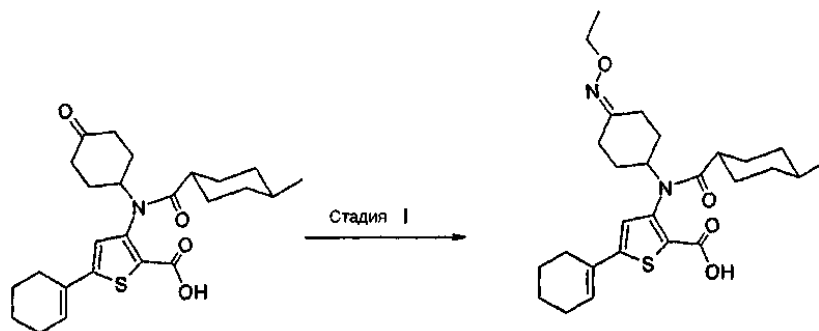
Стадия I.

К охлажденному (-20°C) раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (75 мг, 0,16 ммоль) в 5 мл ТГФ добавляли LiHMDS (33 мг, 0,20 ммоль). Через 1/2 ч реакционную смесь обрабатывали морфолин-4-карбонилхлоридом (24 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Остаток распределяли между этилацетатом и 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, получая 35 мг (37%) 4-[(5-циклогекс-1-енил-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]циклогексилового эфира морфолин-транс-4-карбоновой кислоты.

Стадия II.

Использовали тот же способ, как описано в примере 3, стадия VIII.

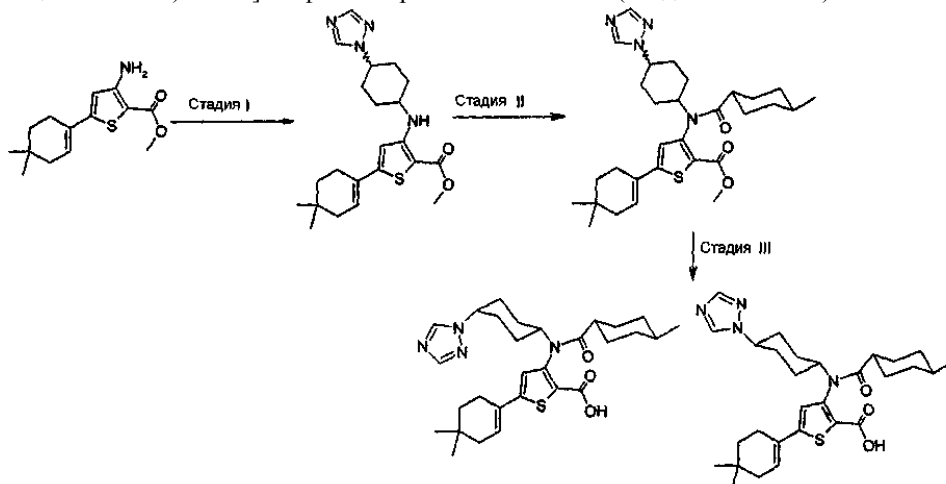
Пример 29. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(4-этоксиминоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 54).



Стадия I.

К раствору 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,055 г, 0,12 ммоль) в 1 мл смеси $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (2:1) добавляли гидрохлорид этоксиамины (0,024 г, 0,24 ммоль) и ацетат натрия (0,032 г, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и обрабатывали водой. Водный слой экстрагировали CH_2Cl_2 (3×) и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ВЭЖХ, получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-этоксииминоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (0,015 г, 26%).

Пример 30. Гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 94) и гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 95).



Стадия I.

Восстановительное аминирование метилового эфира 3-амино-5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,630 г, 2,37 ммоль) и 5-[1,2,4]триазол-1-илгептан-2-она (0,560 г, 3,39 ммоль) проводили в описанных ранее условиях (пример 3, стадия I) с использованием дихлорида дибутилолова и фенилсилана, получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,800 г, 64%).

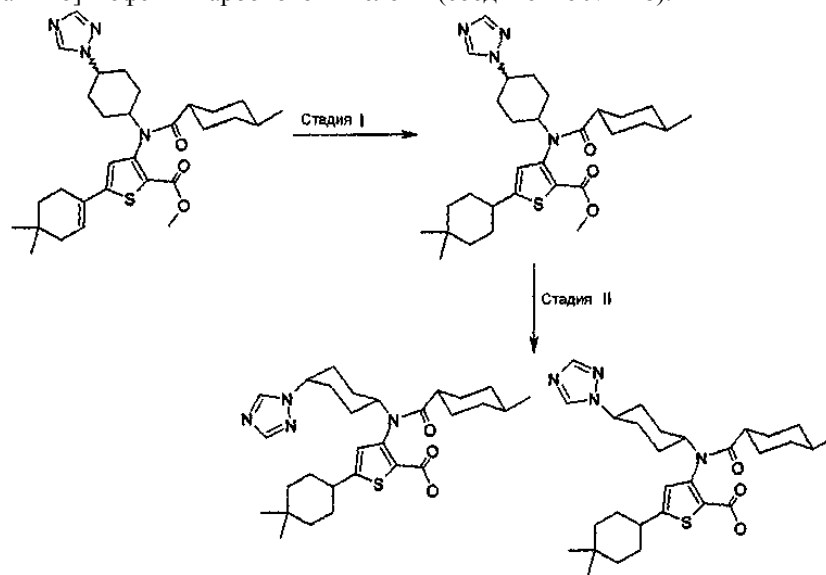
Стадия II.

Метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,800 г, 2 ммоль) ацилировали хлорангидридом транс-4-метилциклогексилкарбоновой кислоты, как описано ранее (пример 1, стадия II), получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,640 г, 60%).

Стадия III.

Метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,073 г, 0,13 ммоль) гидролизировали гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая после очистки с помощью ВЭЖХ чистый изомер гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты - соединение № 94 (0,0024 г, 4%) и гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты - соединение № 95 (0,005 г, 8%).

Пример 31. Гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 117) и гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 118).



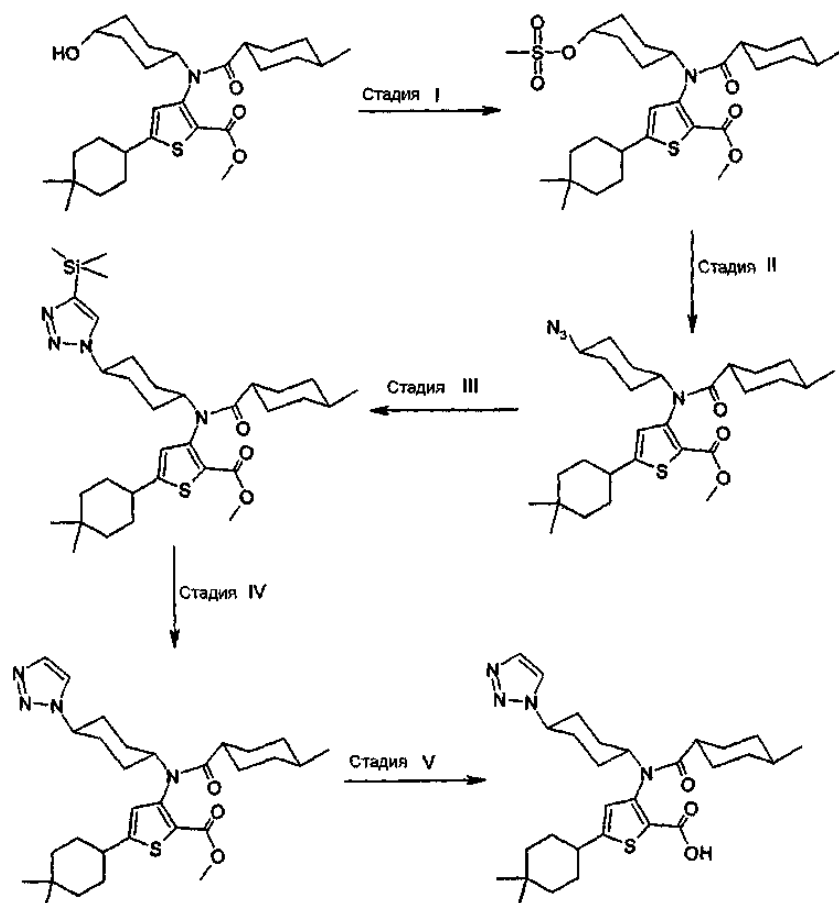
Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,472 г, 0,88 ммоль) в уксусной кислоте (4,4 мл) добавляли 20% влажный гидроксид палладия-на-угле (0,141 г). Полученную реакционную смесь помещали в атмосферу H_2 , перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем фильтровали через целит и упаривали досуха, получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,470 г, 95%).

Стадия II.

Метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,470 г, 0,88 ммоль) гидролизовали гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая после очистки с помощью ВЭЖХ чистый изомер гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,011 г, 2,4%) и гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,020 г, 4,3%).

Пример 32. Гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 135).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(цис-4-гидроxicиклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,25 г, 4,60 ммоль) в 23 мл CH_2Cl_2 добавляли при 0°C метансульфонилхлорид (1,05 г, 9,20 ммоль) с последующим добавлением триэтиламина (1,28 мл, 9,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч и обрабатывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали водой и насыщенным раствором соли. Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(цис-4-метансульфонилоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,56 г, 98%).

Стадия II.

К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(цис-4-метансульфонилоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (2,56 г, 4,50 ммоль) в 30 мл ДМФ добавляли азид натрия (1,5 г, 23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 50°C . Смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали 3 раза водой и 1 раз насыщенным раствором соли. Органический слой сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 20% этилацетат/гексан 100% этилацетата, затем 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая метиловый эфир 3-[(транс-4-азидоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4,4-диметилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (1,6 г, 69%).

Стадия III.

Раствор метилового эфира 3-[(транс-4-азидоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4,4-диметилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (0,90 г, 1,7 ммоль) в триметилсилан-ацетиле (1,2 мл, 6,8 ммоль) обрабатывали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 1 до 10% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-(4-триметилсиланил-[1,2,3]триазол-1-ил)циклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,1 г, 58%).

Стадия IV.

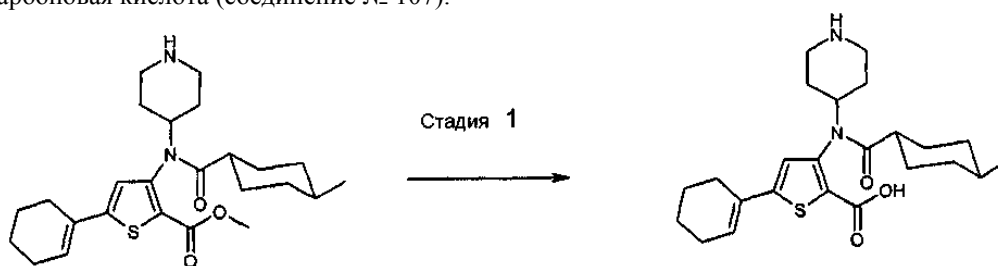
К раствору метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-(4-триметилсиланил-[1,2,3]триазол-1-ил)циклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,1 г, 1,8 ммоль) в ТГФ (4,4 мл) добавляли 1,0М раствор ТВАФ в ТГФ (0,270 мл, 2,70 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 24 ч и обрабатывали водой и насыщенным раствором хлорида аммония. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 50% этилацетат/гексан до 100% этилацетата), получая метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,534 г, 55%).

Стадия V.

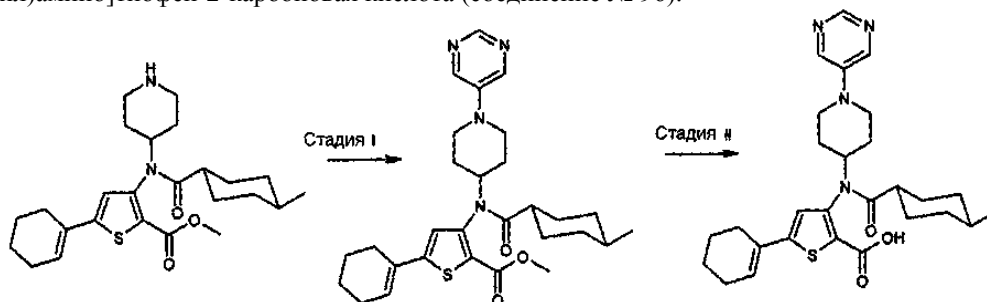
Метиловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,53 г, 0,99 ммоль) гидролизовали гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая без какой-либо очистки гидрохлорид 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (0,48 г, 95%).

Пример 33. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 107).



Стадию I проводили в соответствии с примером 3, стадия VIII.

Пример 34. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 96).



Стадия I.

К раствору трис(дибензилиденацетон)дипалладия ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (10 мг, 0,01 ммоль, 5 мол.%) и рац-2,2'-бис(дифенилфосфоний)-1,1'-бинафтила (BINAP) (6,8 мг, 0,01 ммоль) в безводном толуоле (9 мл) при температуре окружающей среды в атмосфере азота добавляли в твердом виде смесь метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль) и 5-бром-1,3-пиримидина (143 мг, 0,89 ммоль) и карбоната цезия (79 мг, 0,24 ммоль). Полученную смесь грязно-коричневого цвета нагревали при 110°C в течение 19,5 ч. Растворитель отгоняли из реакционной смеси и остаток растворяли в EtOAc и промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили и упаривали, получая коричневую пену (123 мг). Неочищенное вещество очищали хроматографически с использованием смеси $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{CN}:\text{MeOH}=3:1:0,1$ в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (65 мг, 57%).

Стадия II.

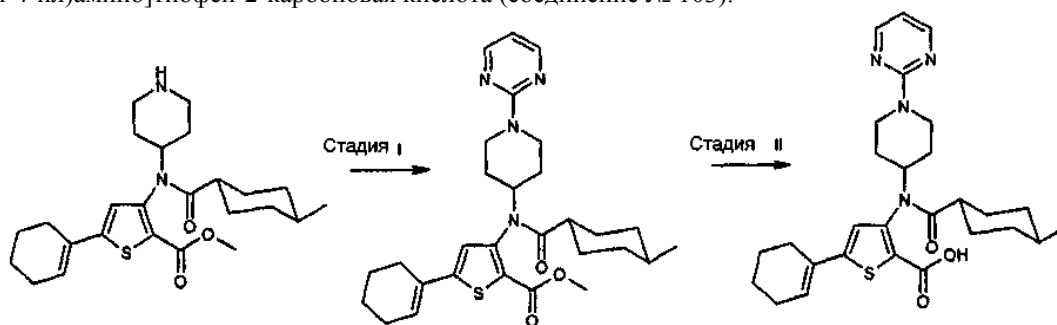
К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,09 ммоль) в смеси диоксан:вода=4:1, (1 мл) добавляли твердый гидроксид лития (11 мг, 0,26 ммоль) в виде одной порции. Раствор перемешивали при 21°C в течение 25 ч, затем растворитель отгоняли и остаток помещали в воду (2 мл), охлаждали до 0°C и медленно подкисляли до pH 1,5 с помощью 6н. HCl. Полученный бледно-желтый остаток отфильтровывали, промывали водой (3 мл) и простым эфиром и сушили в вакууме, получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту в виде бледно-желтого твердого вещества (35 мг, 79%).

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-фенилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 127).

Пример 35. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-2-илпипе-

ридин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 103).



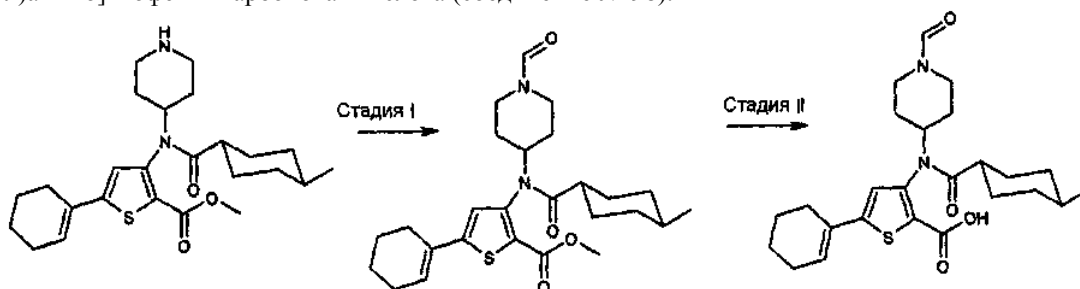
Стадия I.

К раствору $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (6 мг, 0,01 ммоль, 3 мол.%) и 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенила (3,4 мг, 0,01 ммоль, 4,5 мол.%) в безводном толуоле (4,6 мл) при 21°C в атмосфере азота добавляли смесь 2-бром-1,2-пиримидина (107 мг, 0,68 ммоль), метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль) и карбоната цезия (80 мг, 0,25 ммоль). Полученную смесь грязно-зеленого цвета перемешивали при 21°C в течение 64 ч. Растворитель отгоняли из грязно-зеленой мутной смеси, остаток помещали в EtOAc и промывали водой, насыщенным раствором соли, сушили (Na_2SO_4) и упаривали, получая смолистую массу (136 мг). Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией с использованием смеси хлористый метилен:ацетонитрил:метанол=9:1:0,1 в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-2-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в виде бледно-желтой пены (58 мг, 49%).

Стадия II.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-2-илпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты гидролизуют гидроксидом лития, как описано ранее (пример 3, стадия VIII), получая указанное в заголовке соединение № 103.

Пример 36. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(1-формилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 98).



Стадия I.

Раствор метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,22 ммоль) в этилформиате (1,5 мл) в атмосфере азота помещали на баню с температурой 65°C на 20 ч, после чего добавляли 1,2-дихлорэтан (2,5 мл) и другую порцию этилформиата (2 мл). Температуру поднимали до 95°C и реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником дополнительно в течение 21 ч. По данным ТСХ конверсия составляла приблизительно 80%. Растворитель отгоняли из реакционной смеси и остаток очищали колоночной хроматографией с использованием смеси хлористый метилен:ацетонитрил:метанол = 9:1:0,1 в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-формилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (42 мг, 41%).

Стадия II.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-формилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты гидролизуют гидроксидом лития в соответствии с описанными ранее способами (пример 3, стадия VIII), получая указанное в заголовке соединение.

Пример 37. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиридин-3-илметилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 121).

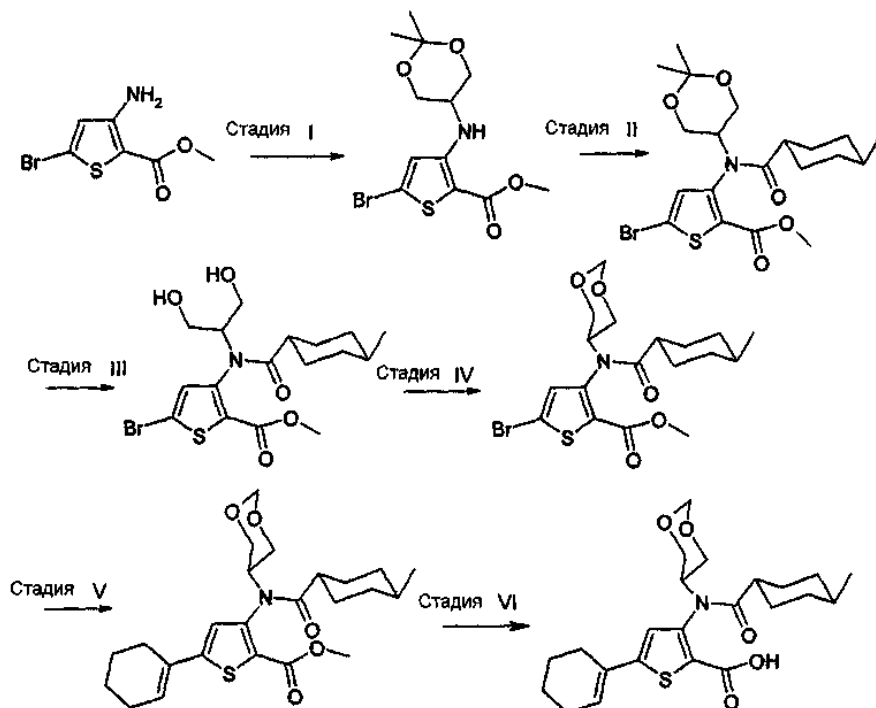
Алкилированием метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-карбоновой кислоты 3-бромметилпиридином и последующим гидролизом модифицированного сложного эфира получали указанное в заголовке соединение № 121.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

3-[(1-цианопиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтио-

фен-2-карбоновая кислота - соединение № 102.

Пример 38. 5-Циклогекс-1-енил-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 30).



Стадия I.

Суспензию метилового эфира 3-амино-5-бромтиофен-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,12 ммоль) в безводном ТГФ (0,6 мл) обрабатывали 2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-оном (253 мкл, 2,12 ммоль), затем ди-хлоридом дибутилолова (32 мг, 0,11 ммоль). Через 5 мин добавляли фенилсилан (280 мкл, 2,27 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь растворяли в этилацетате (100 мл), промывали раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , упаривали и оставляли в вакууме масляного насоса в течение ночи. Остаток растирали со смесью гексан-простой эфир (4:1) (2×100 мл). Растворимую часть упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат - 95:5), получая чистый метиловый эфир 5-бром-3-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (220 мг, 29%).

Стадия II.

Оксалилхлорид (2М в ДХМ, 2,7 мл) добавляли по каплям к суспензии транс-4-метилциклогексил карбоновой кислоты (365 мг, 2,57 ммоль) в ДХМ и каплю ДМФ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и упаривали. Добавляли гексан (4 мл) и смесь упаривали. Эту процедуру повторяли еще раз. Остаток разбавляли безводным толуолом (2,3 мл) (общий объем составлял 2,7 мл) и использовали на следующей стадии.

К смеси метилового эфира 5-бром-3-(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,57 ммоль) в толуоле (1 мл) и пиридине (100 мкл, 1,23 ммоль) добавляли полученный выше хлорангидрид кислоты в толуоле (1,1 мл, 1,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. По данным ТСХ показано присутствие исходного вещества. Добавляли пиридин (50 мкл, 0,62 ммоль) и хлорангидрид кислоты в толуоле (0,5 мл, 0,47 ммоль) и нагревание при кипении с обратным холодильником продолжали в течение 24 ч. Смесь охлаждали до 5°C . Добавляли толуол (2 мл) и пиридин (0,2 мл). После перемешивания в течение 5 мин добавляли MeOH (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Неочищенную реакционную смесь хроматографировали на силикагеле (смеси гексан-этилацетат в качестве элюентов), получая метиловый эфир 5-бром-3-[(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (35 мг), загрязненный небольшим количеством примесей. Данное вещество использовали на следующей стадии.

Стадия III.

Смесь метилового эфира 5-бром-3-[(2,2-диметил-[1,3]диоксан-5-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (35 мг), загрязненного небольшим количеством примесей, в ТГФ (1,1 мл) и 3н. HCl (0,75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь нейтрализовали твердым NaHCO_3 и упаривали досуха. Остаток растирали с этилацетатом (3×8 мл). Этилацетатные экстракты объединяли, упаривали и хроматографировали на силикагеле (гексан:EtOAc -1:1), по-

лучая чистый метиловый эфир 5-бром-3-[(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (18 мг; 7,2% по двум стадиям).

Стадия IV.

Смесь метилового эфира 5-бром-3-[(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (18 мг, 0,041 ммоль), параформальдегида (6 мг) и диэтилэфирата трехфтористого бора (15 мкл, 0,12 ммоль) в безводном диоксане (0,6 мл) перемешивали при 80°C в течение 14 мин. Смесь охлаждали и добавляли ее к смеси льда и раствора NaHCO_3 , экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли, сушили и упаривали. Чистый метиловый эфир 5-бром-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали после хроматографии на силикагеле (гексан:этилацетат - 9:1 в качестве элюента) (15 мг; 81%).

Стадия V.

Азот барботировали через раствор метилового эфира 5-бром-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (15 мг, 0,034 ммоль), содержащий циклогексен-1-илбороновую кислоту (8 мг, 0,063 ммоль) в 2М водном растворе Na_2CO_3 (0,9 мл) и ДМЭ (1,8 мл) в течение 10 мин. Добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 мг) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч 10 мин. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили и упаривали, получая неочищенный метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (24 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

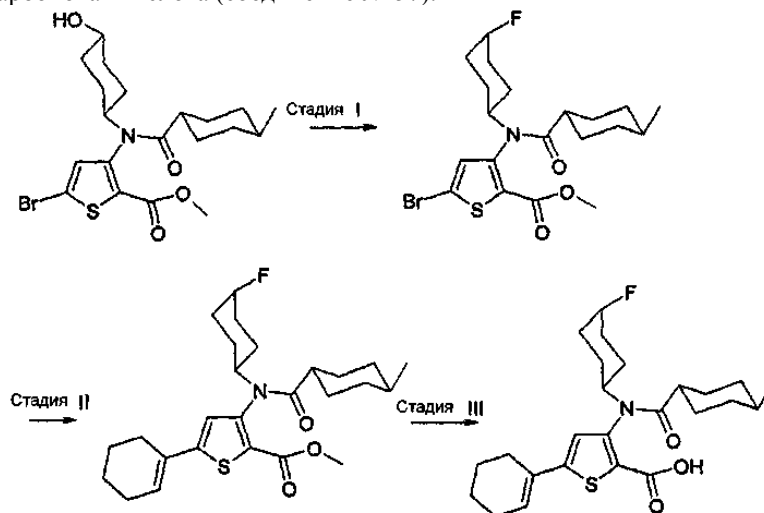
Стадия VI.

Неочищенный метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (24 мг) растворяли в смеси ТГФ, MeOH и H_2O (3:2:1) (1,8 мл) и добавляли 1н. LiOH (0,15 мл). Остальная часть методики описана ранее (пример 3, стадия VIII). Чистую 5-циклогекс-1-енил-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту получали с помощью препаративной ВЭЖХ.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-[1,3]диоксан-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 36).

Пример 39. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 57).



Стадия I.

К раствору трифторида (диэтиламино)серы (0,24 мл, 1,82 ммоль) в ДХМ (2,7 мл) добавляли пиридин (0,27 мл, 3,34 ммоль) с последующим добавлением по каплям в течение 10 мин метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-гидроxicиклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,32 ммоль) в ДХМ (2,0 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали на ледяной бане и медленно добавляли для нейтрализации избытка реагента насыщенный раствор NaHCO_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (100 мл), промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле (гексан:EtOAc - 95:5 и 90:10 в качестве элюентов), получая чистый метиловый эфир 5-бром-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (28 мг, 18%) и метиловый эфир 5-бром-3-[(транс-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (22 мг, 14%).

Стадия II.

Азот барботировали через раствор метилового эфира 5-бром-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,043 ммоль) и циклогексен-1-илбороновой кислоты (13 мг, 0,103 ммоль) в 2М Na₂CO₃ (1,3 мл) и ДМЭ (2,6 мл) в течение 6 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ (4,4 мг) и смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч 30 мин. Смесь охлаждали, разбавляли этилацетатом, промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc - 9:1 и 4:1 в качестве элюентов), получая чистый метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (10 мг, 50%).

Стадия III.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (10 мг, 0,021 ммоль) растворяли в смеси ТГФ, MeOH и H₂O (3:2:1) (2 мл) и 1н. добавляли LiOH (0,1 мл). Остальная часть методики описана ранее (пример 3, стадия VIII). Чистую 5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту получали после хроматографии на силикагеле (5% MeOH в ДХМ в качестве элюента) (5 мг, 51%).

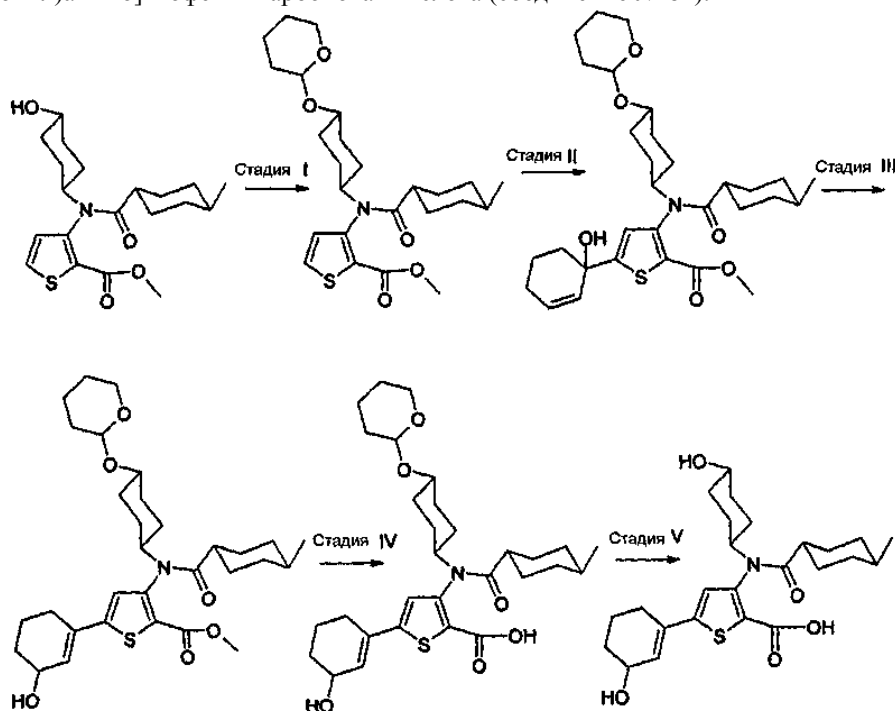
С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 70),

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 83),

5-циклогекс-1-енил-3-[(4,4-дифторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 91) может быть получена из метилового эфира 5-бром-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты с использованием стадий синтеза, описанных в примере 39.

Пример 40. 5-(3-Гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 82).



Стадия I.

К раствору метилового эфира 3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (140 мг, 0,37 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли при комнатной температуре моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (6 мг) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (38 мкл, 0,42 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч 10 мин добавляли насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенное вещество хроматографировали на силикагеле (предварительно промывали Et₃N) (гексан:EtOAc - 9:1 в качестве элюента), получая чистый метиловый эфир 3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты

(83 мг, 48%).

Стадия II.

К смеси ТГФ (0,5 мл) и диизопропиламина (31 мкл, 0,22 ммоль), охлажденной до -40°C , добавляли по каплям H-BuLi (1,3 М, 165 мкл, 0,21 ммоль). После перемешивания при данной температуре в течение 30 мин смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям метиловый эфир 3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (82 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (0,5 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Быстро добавляли циклогекс-2-енон (20 мкл, 0,21 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин при -78°C . Добавляли насыщенный раствор NH_4Cl и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь экстрагировали EtOAc . Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Чистый метиловый эфир 5-(1-гидроксициклогекс-2-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты получали после хроматографии на силикагеле (гексан: EtOAc - 80:20 в качестве элюента) (48 мг, 48%).

Стадия III.

Раствор метилового эфира 5-(1-гидроксициклогекс-2-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (48 мг, 0,086 ммоль) в ДХМ (1 мл) охлаждали до -50°C . Добавляли триэтилсилан (43 мкл, 0,27 ммоль) с последующим постепенным добавлением трифторуксусной кислоты (всего 22 мкл, 0,28 ммоль) (от 4 до 6 мкл каждые 30 мин). Смесь перемешивали при температуре от -40 до -50°C в течение 3,5 ч. Добавляли водный раствор NaHCO_3 и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Неочищенное вещество оставляли при комнатной температуре на 2 дня и очищали хроматографией на силикагеле (смеси гексан- EtOAc), получая метиловый эфир 5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (22 мг, 45%).

Стадия IV.

Смесь метилового эфира 5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (22 мг; 0,039 ммоль) в ТГФ: $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (3:2:1) (2,5 мл) и 1н. LiOH (0,2 мл) перемешивали при 50°C в течение 4 ч. В соответствии с методикой, описанной ранее (пример 3, стадия VIII), получали после хроматографии на силикагеле чистую 5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновую кислоту (10 мг, 46%).

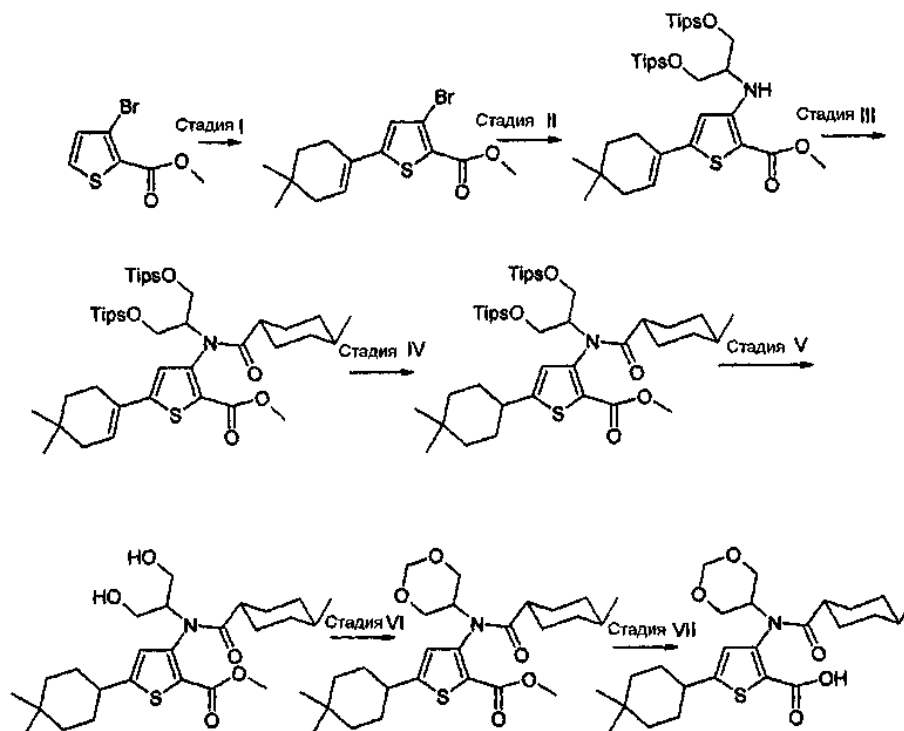
Стадия V.

Раствор 5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (4 мг, 0,007 ммоль) в смеси уксусная кислота:ТГФ: H_2O (4:2:1) (0,7 мл) перемешивали при 45°C в течение 3,5 ч. Смесь упаривали досуха и растирали с CHCl_3 и гексаном, получая 5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту (1,6 мг, 47%).

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, может быть получено следующее соединение:

5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-{(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино}тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 55).

Пример 41. 5-(4,4-Диметилциклогексил)-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 97).



Стадия I.

Метилловый эфир 3-бром-5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты получали из метилового эфира 3-бромтиофен-2-карбоновой кислоты по методике, описанной ранее (пример 3, стадии III и IV).

Стадия II.

Азот барботировали через смесь 2-триизопропилсиланилокси-1-триизопропилсиланилоксиметилэтиламина (получен из серинола с использованием триизопропилсиланхлорида) (420 мг, 1,04 ммоль) и метилового эфира 3-бром-5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты (350 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (3,5 мл), содержащей Cs_2CO_3 (1 г, 3,07 ммоль) и $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96 мг, 0,1 ммоль) в течение 6 мин. Добавляли 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил (105 мг, 0,17 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли ДХМ, фильтровали через целит и упаривали. Метилловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-(2-триизопропилсиланилокси-1-триизопропилсиланилоксиметилэтиламино)тиофен-2-карбоновой кислоты получали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc - 95:5) (500 мг, 72%).

Стадия III.

Метилловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-триизопропилсиланилокси-1-триизопропилсиланилоксиметилэтил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали из метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-(2-триизопропилсиланилокси-1-триизопропилсиланилоксиметилэтиламино)тиофен-2-карбоновой кислоты в соответствии с методикой, описанной ранее (пример 38, стадия II).

Стадия IV.

Метилловый эфир 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-триизопропилсиланилокси-1-триизопропилсиланилоксиметилэтил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты гидрировали на 10% Pd/C в соответствии с описанной ранее методикой (пример 2).

Стадия V.

Раствор метилового эфира 3-[(1-диизопропилсиланилоксиметил-2-триизопропилсиланилоксиэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4,4-диметилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (60 мг, 0,078 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали комплексом HF-пиридин (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и добавляли к твердому NaHCO_3 . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали и упаривали. Чистый метилловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали хроматографией на силикагеле (EtOAc в качестве элюента) (32 мг, 89%).

Стадия VI.

Метилловый эфир 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали из метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(2-гидрокси-1-гидроксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-

2-карбоновой кислоты с использованием параформальдегида в соответствии с методикой, описанной ранее (пример 38, стадия IV).

Стадия VII.

5-(4,4-Диметилциклогексил)-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту получали из метилового эфира 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[[1,3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты в соответствии с методикой, описанной ранее (пример 3, стадия VIII).

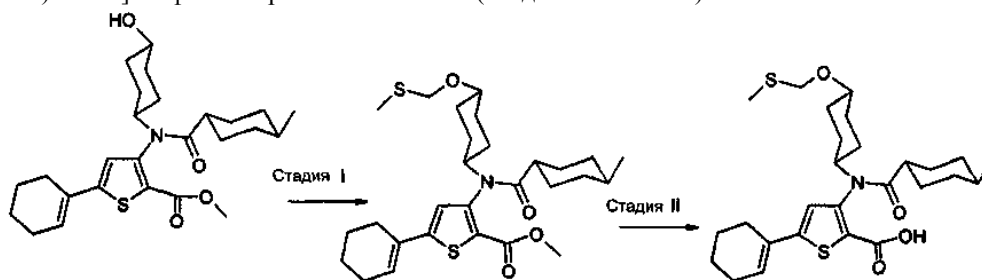
С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[циклопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 51),

3-[бензо[1,3]диоксол-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 136).

Пример 42.

5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилсульфанилметоксициклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 142).



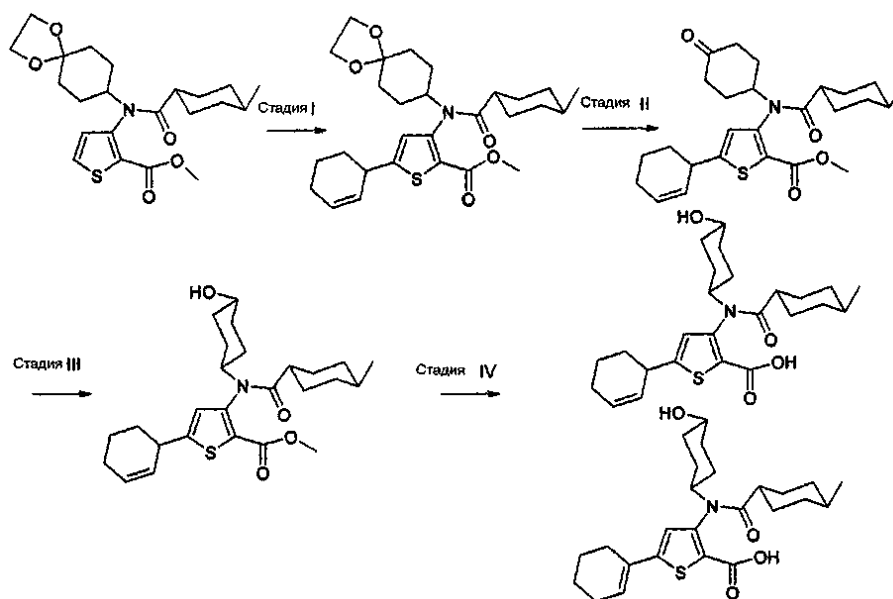
Стадия I.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,054 ммоль) в ДМСО (0,2 мл) добавляли смесь уксусной кислоты и уксусного ангидрида (1:5,6) (0,17 мл). После перемешивания в течение 1,5 ч при комнатной температуре смесь выдерживали при 40°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и осторожно добавляли раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагировали простым эфиром. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 и упаривали. Чистый метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилсульфанилметоксициклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=4:1) (22 мг, 77%).

Стадия II.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилсульфанилметоксициклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты гидролизовали до соответствующей кислоты в соответствии с методикой, описанной ранее (пример 3, стадия VIII).

Пример 43. 5-Циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 146) и 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 4) в виде смеси 5:6.



Стадия I.

В небольшую круглодонную колбу помещали ТГФ (1,5 мл) с последующим добавлением диизопропиламина (80 мкл, 0,57 ммоль) и смесь охлаждали до -40°C . Добавляли по каплям $n\text{-BuLi}$ (1,6 М, 0,34 мл, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли по каплям метиловый эфир 3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,47 ммоль) в ТГФ (2 мл). Перемешивание при -78°C продолжали в течение 30 мин. Добавляли трибутилборан (1М в эфире, 0,48 мл) и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 1 ч. Данный раствор добавляли к суспензии CuCN (47 мг) в ТГФ (1 мл), охлажденной до -30°C .

Смесь перемешивали при данной температуре в течение 20 мин. Добавляли 3-бромциклогексен (90%, 60 мкл, 0,47 ммоль) и смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 10% NaOH (0,8 мл) с последующим добавлением по каплям 30% H_2O_2 (0,27 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли EtOAc , промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Чистый метиловый эфир 5-циклогекс-2-енил-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты получали хроматографией на силикагеле (гексан: EtOAc - 9:1, 4:1 и 7:3 в качестве элюентов) (153 мг, 64%).

Стадия II.

Смесь метилового эфира 5-циклогекс-2-енил-3-[(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (50 мг, 0,1 ммоль) в ДХМ (4 мл), трифторуксусной кислоты (0,4 мл) и воды (20 мкл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл) и перемешивали смесь еще в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили над MgSO_4 и упаривали, получая неочищенный метиловый эфир 5-циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (40 мг), который использовали на следующей стадии.

Стадия III.

К смеси метилового эфира 5-циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (40 мг) и MeOH (3 мл), охлажденной до 0°C , добавляли NaBH_4 (15 мг) в виде одной порции. Реакция завершалась за 5 мин. Добавляли HCl (0,1н, 0,5 мл) до получения кислого раствора. Его упаривали и затем экстрагировали ДХМ, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали.

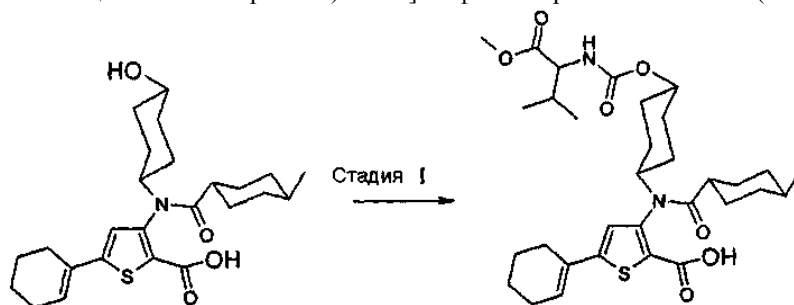
Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле (гексан: EtOAc - 1:1 в качестве элюента), получая чистый метиловый эфир 5-циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (12 мг, 26%) в две стадии.

Стадия IV.

К раствору метилового эфира 5-циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (12 мг, 0,026 ммоль) в смеси ТГФ: $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ (3:2:1) (1,6 мл) добавляли 1н. LiOH (0,1 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 4,5 ч. Смесь концентрировали и растворяли в воде. Смесь переносили в делительную воронку. Добавляли этилацетат, затем добавляли 0,1н. HCl (1 мл). Продукт экстрагировали EtOAc . Экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Неочищенное вещество хроматогра-

фировали на силикагеле (ДХМ, содержащий от 1 до 8% MeOH в качестве элюента), получая смесь 5-циклогекс-2-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты и 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (4,5 мг) в соотношении 5:6.

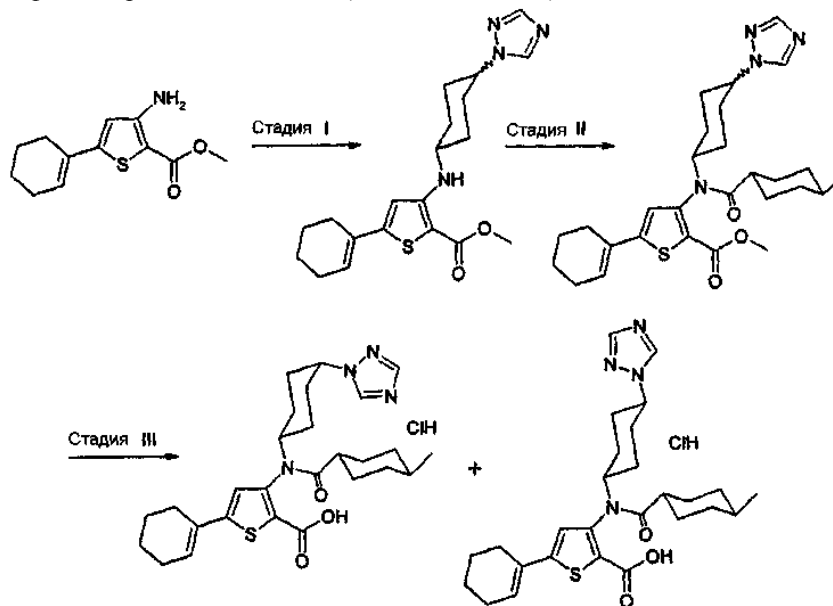
Пример 44. 5-Циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-(1-метоксикарбонил-2-метилпропилкарбамоилокси) циклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 19).



Стадия I.

Смесь 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (20 мг, 0,045 ммоль) и метил (S)-(-)-2-изоцианато-3-метилбутирата (10 мкл, 0,07 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и добавляли воду (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь экстрагировали EtOAc (50 мл), промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄) и упаривали. Чистую 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-(1-метоксикарбонил-2-метилпропилкарбамоилокси)циклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту получали хроматографией на силикагеле (смеси гексан-EtOAc, чистый EtOAc и 5% ацетон в ДХМ в качестве элюента) (12,4 мг, 45%).

Пример 45. Получение гидрохлорида 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 41) и гидрохлорида 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 48).



Стадия I.

Смесь промежуточного соединения 1,4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексанона (257 мг, 1,55 ммоль) и метилового эфира 3-амино-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (368 мг, 1,55 ммоль) обрабатывали дихлоридом дибутилола (24 мг, 0,078 ммоль). Полученную смесь перемешивали 5 мин при комнатной температуре и добавляли фенилсилан (210 мкл, 1,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 40 ч. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% EtOAc:гексаны до 100% EtOAc в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексиламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (555 мг, 92%) в виде желтой смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия II.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексиламино)тиофен-2-карбо-

новой кислоты (555 мг, 1,436 ммоль) обрабатывали 1М раствором транс-4-метилциклогексанкарбонилхлорида в толуоле (2,87 мл, 2,87 ммоль). Добавляли пиридин (128 мкл, 1,58 ммоль) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученную смесь промывали дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 50% EtOAc:гексаны до 100% EtOAc в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (494 мг, 67%) в виде желтой смеси цис- и транс-изомеров.

Стадия III.

Метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (494 мг, 0,967) омыляли, как описано ранее (пример 3, стадия VIII). Конечное соединение очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая гидрохлорид 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (92 мг, 18%) и гидрохлорид 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (141 мг, 26%), оба в виде белого твердого вещества.

С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения в соответствии с примером 45 и с использованием промежуточных соединений 1, 2, 3, 5, 6 и коммерчески доступного 1,3-диметоксиацетона, соответственно

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(цис-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 104),

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 105),

5-циклогекс-1-енил-3-[цис-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 73),

5-циклогекс-1-енил-3-[транс-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 74),

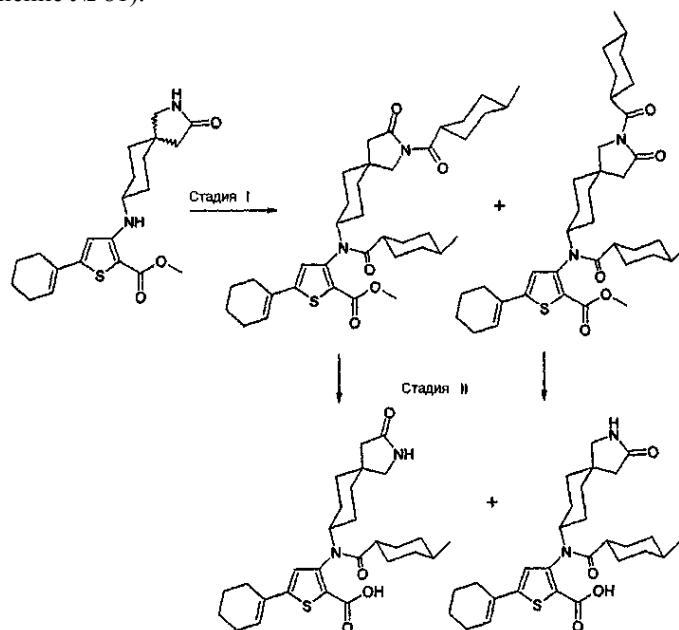
3-[(цис-4-циано-4-метилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 99),

3-[(транс-4-циано-4-метилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 106),

3-[бицикло[3.2.1]окт-3-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 40) и

5-циклогекс-1-енил-3-[(2-метокси-1-метоксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 111).

Пример 46. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(цис-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 80) и 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил))-(транс-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 81).



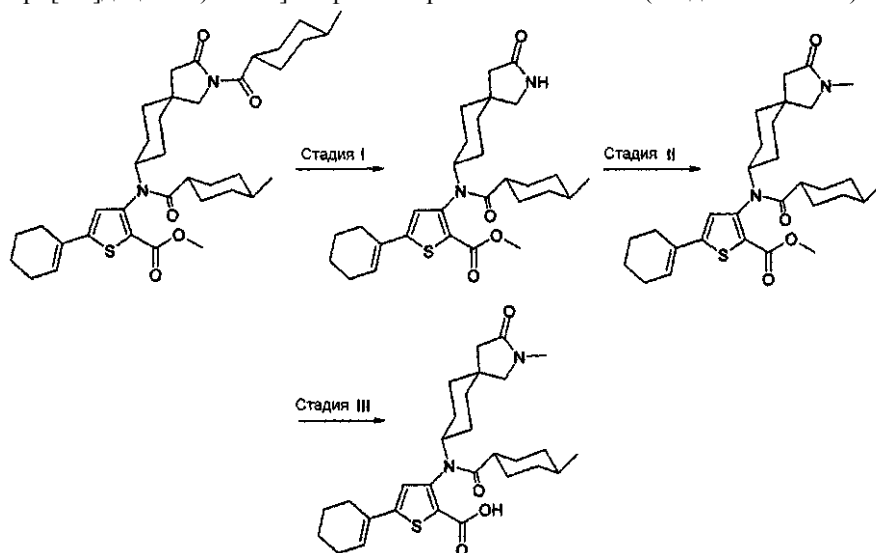
Стадия I.

Смесь цис- и транс-изомеров метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-иламино)тиофен-2-карбоновой кислоты (1,08 г, 2,78 ммоль), полученной с использованием промежуточного соединения 4, обрабатывали 1М раствором транс-4-метилциклогексанкарбонилхлорид в толуоле (5,56 мл, 5,56 ммоль). Добавляли пиридин (248 мкл, 3,06 ммоль) и смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Полученную смесь промывали дважды насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и один раз насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента, начиная от 15% EtOAc:гексаны до 30% EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-2-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (543 мг, 31%) и метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-2-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-транс-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (319 мг, 18%).

Стадия II.

Каждый индивидуальный изомер, полученный на стадии I, подвергали омылению в стандартных условиях (пример 3, стадия VIII), получая оба указанных в заголовке соединения.

Пример 47. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-(2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 84).



Стадия I.

Раствор метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-2-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил]амино}тиофен-2-карбоновой кислоты (445 мг, 0,699 ммоль) в 4 мл безводного метанола обрабатывали 25% раствором метоксида натрия в метаноле (151 мкл, 0,669 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли 30 мл порцию дихлорметана. Смесь промывали 20 мл 1н. раствора водной HCl, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием 100% EtOAc в качестве элюента, получая метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (150 мг, 42%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Стадия II.

Раствор метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (145 мг, 0,283 ммоль) в 2,5 мл безводного ДМФ обрабатывали 60% гидридом натрия (34 мг, 0,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего добавляли йодметан (53 мкл, 0,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и подкисляли смесь 1н. водной HCl. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Органическую часть промывали насыщенным раствором соли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали, получая неочищенный метиловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

Неочищенное вещество, полученное на стадии II, разбавляли 6 мл смеси в соотношении 3:2:1 ТГФ, метанола и воды. Раствор обрабатывали моногидратом гидроксида лития (48 мг, 1,1 ммоль). Полученную

смесь перемешивали 3 ч при 50°C. Затем смесь подкисляли 1н. водной HCl, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]тиофен-2-карбоксилат (24 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

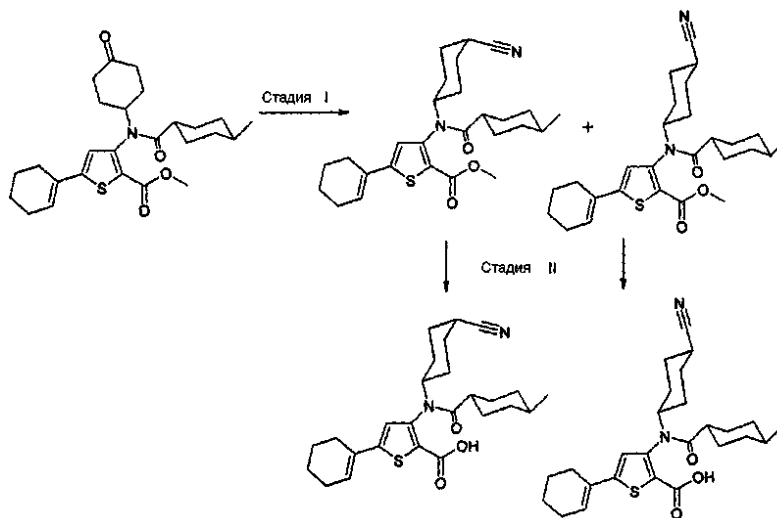
С использованием, по существу, такого же способа, как описано выше, могут быть получены следующие соединения:

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 128),

5-циклогекс-1-енил-3-[цис-(2-этил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 130),

5-циклогекс-1-енил-3-[транс-(2-этил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]тиофен-2-карбоновая кислота (соединение № 129).

Пример 48. Получение 3-[(цис-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 49) и 3-[(транс-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 50).



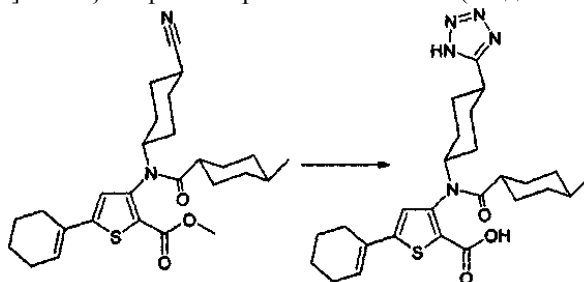
Стадия I.

Метилловый эфир 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,25) использовали в таком же способе, что и промежуточное соединение 1, на стадии I. Полученную конечную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 30% EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая метилловый эфир 3-[(цис-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (256 мг, 25%) и метилловый эфир 3-[(транс-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (352 мг, 34%).

Стадия II.

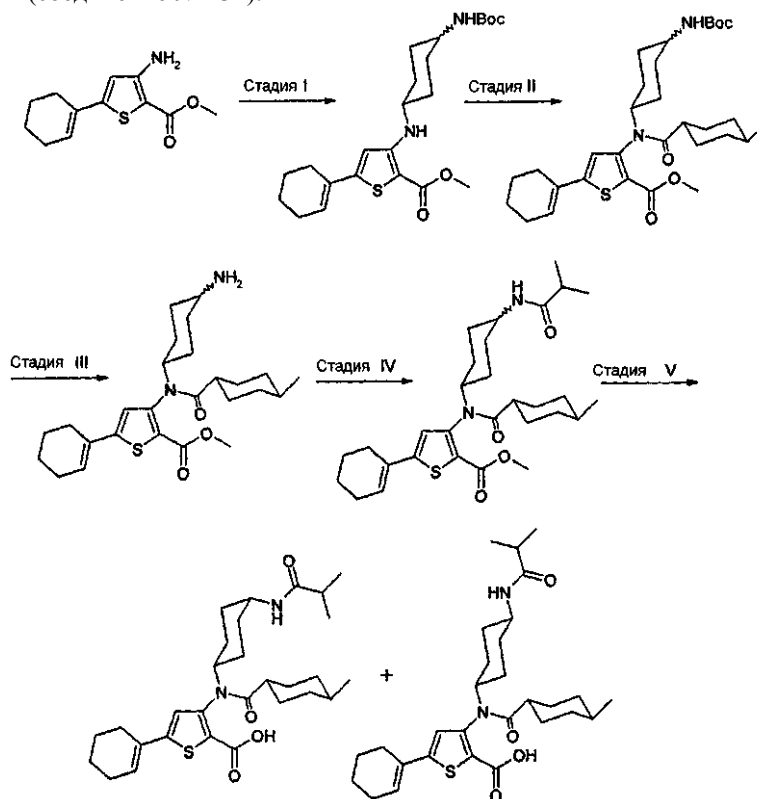
Каждый индивидуальный изомер, полученный на стадии I, подвергали омылению в стандартных условиях (пример 3, стадия VIII), получая оба указанных в заголовке соединения.

Пример 49. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-(1Н-тетразол-5-ил)циклогексил)-амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 62).



Смесь метилового эфира 3-[(транс-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,220 ммоль), хлорида аммония (74 мг, 1,4 ммоль) и азид натрия (91 мг, 1,4 ммоль) в 2,0 мл сухого ДМФ перемешивали при 150°C в атмосфере азота в течение двух дней. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую часть сушили над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью ВЭЖХ, получая указанное в заголовке соединение (9,0 мг, 8,2%).

Пример 50. Получение 5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-(метилциклогексанкарбонил)амино)]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 133) и 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-(метилциклогексанкарбонил)амино)]тиофен-2-карбоновой кислоты (соединение № 134).



Стадию I и стадию II проводили, как описано ранее (пример 1, стадии I и II), с использованием N-4-Вос-аминоциклогексанона в качестве промежуточного соединения.

Стадия III.

К раствору цис- и транс-изомеров метилового эфира 3-[(4-трет-бутоксикарбониламино)циклогексил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (2,21 г, 3,95 ммоль) в 17 мл дихлорметана добавляли 17 мл трифторуксусной кислоты. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Растворитель и трифторуксусную кислоту удаляли в вакууме. Неочищенную смесь разбавляли простым эфиром. Смесь промывали 1н. водным раствором NaOH и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая неочищенную смесь цис- и транс-изомеров метилового эфира 3-[(4-аминоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (1,62 г, 3,51 ммоль) в виде коричневатого-желтого твердого вещества.

Стадия IV.

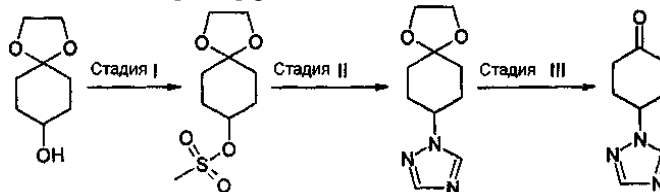
Раствор цис- и транс-изомеров метилового эфира 3-[(4-аминоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,218 ммоль) и триэтиламина (46 мкл, 0,33 ммоль) в 1 мл дихлорметана обрабатывали изобутирилхлоридом (30 мкл, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Растворитель удаляли, добавляли EtOAc. Смесь промывали дважды водой и один раз насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая неочищенную смесь цис- и транс-изомеров метилового эфира 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия V.

Неочищенное вещество, полученное на стадии IV, разбавляли 4,3 мл смеси ТГФ, метанола и воды в соотношении 3:2:1. Смесь обрабатывали моногидратом гидроксида лития (37 мг, 0,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Затем ее подкисляли 10% водным раствором HCl, концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, получая 5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-(метилциклогексанкарбонил)амино)]тиофен-2-карбоксилат (7,6 мг, 6,7%) и 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-изобутириламиноциклогексил)-(транс-4-(метилциклогексанкарбонил)амино)]тиофен-2-карбоксилат (26,3 мг, 23%), оба в виде белого твердого вещества.

Получение промежуточных соединений 1-8.

Промежуточное соединение 1. 4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексанон.



Стадия I.

1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-8-иловый эфир метансульфоновой кислоты получали в соответствии с Cheng, Chen Yu; Wu, Shou Chien; Hsin, Ling Wei; Tam, S. William. Coll. Med., Natl. Taiwan Univ., Taipei, Taiwan. Journal of Medicinal Chemistry (1992), 35(12), 2243-7.

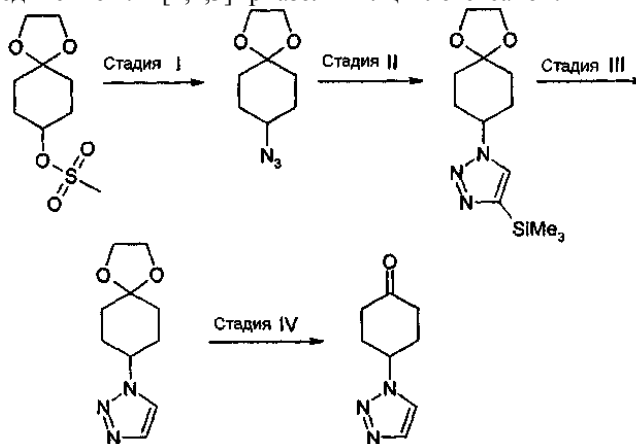
Стадия II.

Раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илового эфира метансульфоновой кислоты (567 мг, 2,40 ммоль) и 1,2,4-триазола (232 мг, 3,36 ммоль) в безводном ДМФ (5,00 мл) обрабатывали 60% гидридом натрия (125 мг, 3,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 72 ч. Смесь выливали в ледяную воду (75 мл), экстрагировали 3 порциями EtOAc по 75 мл. Органические порции объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 100% EtOAc до 5% MeOH:EtOAc в качестве элюента, получая конечное соединение 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-1H-[1,2,4]триазол в виде белого твердого вещества (247 мг, 49%).

Стадия III.

1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-1H-[1,2,4]триазол (379 мг, 1,81 ммоль) растворяли в смеси ТГФ и 3н. водного раствора HCl в соотношении 1:1 (9 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Большую часть ТГФ удаляли в вакууме, затем оставшуюся смесь нейтрализовали с использованием 3н. водного раствора NaOH до достижения основного значения pH. Смесь экстрагировали 3 порциями дихлорметана по 10 мл. Органические порции объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая 4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексанон в виде белого воскообразного твердого вещества (257 мг, 86%).

Промежуточное соединение 2. 4-[1,2,3]Триазол-1-илциклогексанон.



Стадия I.

Смесь 1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илового эфира метансульфоновой кислоты (2,80 г, 11,9 ммоль) и азиды натрия (3,86 г, 59,3 ммоль) в 50 мл сухого ДМФ перемешивали в течение 20 ч при 100°C в атмосфере азота. Конечную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным раствором соли и экстрагировали тремя порциями простого эфира. Органические порции объединяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 8-азидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декан (2,2 г, 100%).

Стадия II.

Смесь 8-азидо-1,4-диоксаспиро[4.5]декана (1,00 г, 5,43 ммоль) и 1-(триметилсилил)пропина (3,76 мл, 27,1 ммоль) подвергали воздействию микроволнового облучения при 120°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме для удаления избытка 1-(триметилсилил)пропина и получали неочищенный 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-4-триметилсиланил-1H-[1,2,3]триазол (1,6 г, 105%).

Стадия III.

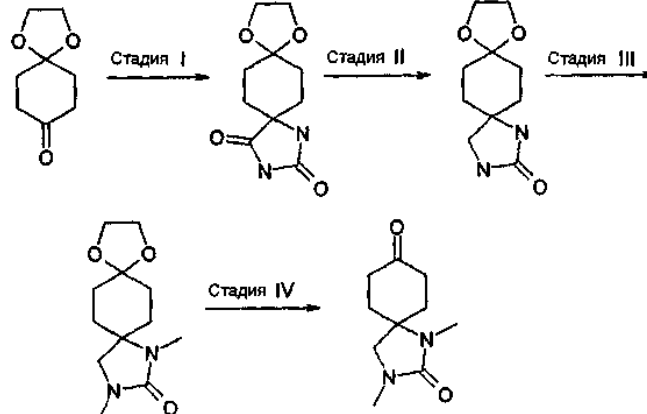
Раствор 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-4-триметилсиланил-1H-[1,2,3]триазола (1,60 г, 5,68) в 41 мл сухого ТГФ обрабатывали 1М раствором фторида тетрабутиламмония в ТГФ (9,0 мл, 9,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и насыщенным раствором соли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали, получая 1-(1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-1H-

[1,2,3]триазол (1,06 г, 89%).

Стадия IV.

1-(1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)-1Н-[1,2,3]триазол (1,06 г, 5,06 ммоль) подвергали той же обработке, как описано для промежуточного соединения 1, стадия III, получая 4-[1,2,3]триазол-1-илциклогексанон (479 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 3. 9,12-Диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2,4-дион.



Стадия I.

Суспензию 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (10,0 г, 64,0 ммоль) в 64 мл метанола обрабатывали раствором карбоната аммония (18,4 г, 192 ммоль) в 64 мл воды. Добавляли цианид калия (6,14 г, 96,0 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и при этом образовывался осадок. Осадок собирали фильтрованием, получая белое твердое вещество, и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Часть этилацетата концентрировали, получая также белое твердое вещество. Оба твердых вещества объединяли, получая 9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2,4-дион (9,80 г, 68%).

Стадия II.

Суспензию 9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2,4-диона (9,64 г, 42,6 ммоль) в 143 мл сухого ТГФ обрабатывали при 0°C 1М раствором LiAlH₄ в ТГФ (94,0 мл, 94,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли водный насыщенный раствор соли Рошелле. Смесь перемешивали в течение 3 ч, экстрагировали 4× EtOAc и 3× дихлорметаном. Органические порции объединяли и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 1 до 10% CH₂Cl₂:MeOH в качестве элюента, получая 9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-он (5,20 г, 57%) в виде белого твердого вещества.

Стадия III.

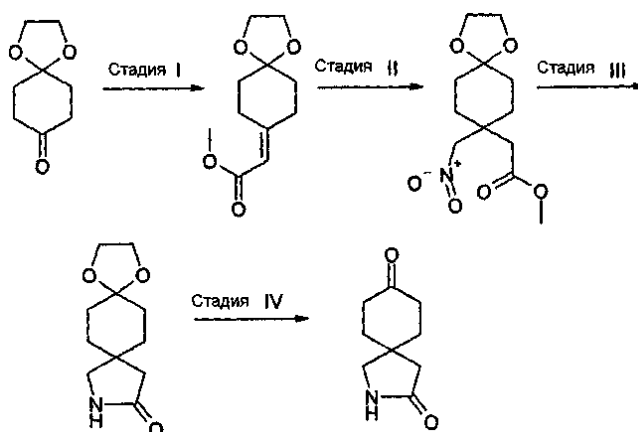
Раствор 9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-она (4,70 г, 22,1 ммоль) в 110 мл диоксана обрабатывали 60% гидридом натрия (2,92 г, 73,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 55°C и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере азота. Добавляли йодистый метил (8,20 мл, 132 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при кипении с обратным холодильником. Реакционную смесь гасили водой. Смесь экстрагировали пятью порциями простого эфира и двумя порциями дихлорметана. Органические порции объединяли и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 10% EtOAc:гексаны до 100% EtOAc в качестве элюента, получая 1,3-диметил-9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-он (3,1 г, 58%).

Стадия IV.

1,3-Диметил-9,12-диокса-1,3-дiazadisпиро[4.2.4.2]тетрадекан-2-он (3,16 г, 13,2 ммоль) растворяли в 66 мл ТГФ и добавляли 130 мл порцию 3н. водного раствора HCl. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение двух дней. ТГФ удаляли в вакууме, затем оставшуюся смесь экстрагировали двумя порциями дихлорметана. Органические части объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 2 до 10% CH₂Cl₂:MeOH в качестве элюента, получая 1,3-диметил-1,3-дiazadisпиро[4.5]декан-2,8-дион (1,7 г, 66%).

Промежуточное соединение 4. 2-Азаспиро[4.5]декан-3,8-дион.

Промежуточное соединение 4 получали в соответствии с путем синтеза, описанным для другого аналогичного субстрата в Przewosny, Michael Thomas; Puetz, Claudia, патент США 2005043565.



Стадия I.

Раствор 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-она (5,00 г, 32,0 ммоль) в 65 мл безводного толуола обрабатывали метил(трифенилфосфорилиден)ацетатом (13,9 г, 41,6 ммоль). Смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 18 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая метиловый эфир (1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илиден)уксусной кислоты (5,51 г, 81%) в виде бесцветного масла.

Стадия II.

Раствор метилового эфира (1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-илиден)уксусной кислоты (5,50 г, 25,9 ммоль) в 14 мл сухого ТГФ обрабатывали нитрометаном (2,10 мл, 38,9 ммоль), затем 1М раствором фторида тетрабутиламмония в ТГФ (26,5 мл, 26,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч в атмосфере азота. После охлаждения смесь разбавляли водой и экстрагировали тремя порциями диэтилового эфира. Эфирные части объединяли, промывали 10% водным раствором гидросульфата калия, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 20% EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая метиловый эфир (8-нитрометил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)уксусной кислоты (5,34 г, 75%) в виде бесцветного масла.

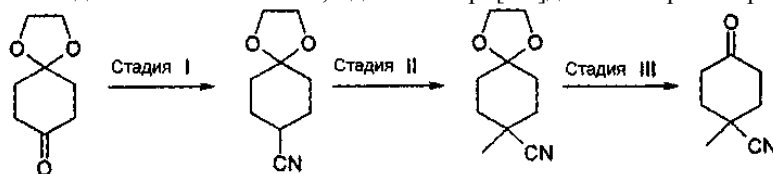
Стадия III.

Через раствор метилового эфира (8-нитрометил-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-8-ил)уксусной кислоты (5,34 г, 19,5 ммоль) в 35 мл метанола продували азот. Добавляли примерно 430 мг никеля Ренея 2800. Через реакционную смесь продували водород и положительное давление водорода поддерживали в течение ночи с использованием баллона. Затем через полученную смесь продували азот и фильтровали ее через слой целита, промывая метанолом. Фильтрат концентрировали, получая 1,4-диокса-10-азадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-11-он (3,95 г, 96%) в виде белого твердого вещества.

Стадия IV.

К раствору 1,4-диокса-10-азадиспиро[4.2.4.2]тетрадекан-11-она (3,95 г, 18,7 ммоль) в 160 мл ацетона добавляли 16 мл воды и п-толуолсульфонат пиридиния (1,41 г, 5,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. Затем смесь охлаждали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием смеси 5% MeOH:EtOAc в качестве элюента, получая 2-азаспиро[4.5]декан-3,8-дион (1,80 г, 58%) в виде белого твердого вещества.

Промежуточное соединение 5. 8-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил.



Стадия I.

1,4-Диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил получали согласно Becker, Daniel P.; Flynn, Daniel L. Gastrointest. Dis. Res. Dep., Searle Res. Dev., Skokie, IL, USA. Synthesis (1992), (11), 1080-2.

Стадия II.

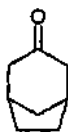
1,6М Раствор бутиллития в ТГФ (14,6 мл, 23,3 ммоль) медленно добавляли в течение 10 мин к раствору диизопропиламина (3,54 мл, 25,15 ммоль) в 11 мл безводного ТГФ при -40°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -40°C и полученный раствор диизопропиламида лития добавляли по каплям в течение 15 мин к раствору 1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрила (3,00 г, 17,9 ммоль) в 25 мл безводного ТГФ при 0°C . Реакционную смесь перемешивали 15 мин при 0°C и добавляли по каплям в течение 15 мин йодистый метил (3,35 мл, 53,8 ммоль). Полученную смесь пере-

мешивали 30 мин при 0°C, затем 30 мин при комнатной температуре. Добавляли 20-мл порцию насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (3×150 мл). Органические части объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Высушивание в вакууме в течение 30 мин давало целевой 8-метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил в виде желтого твердого вещества (3,29 г, 101%).

Стадия III.

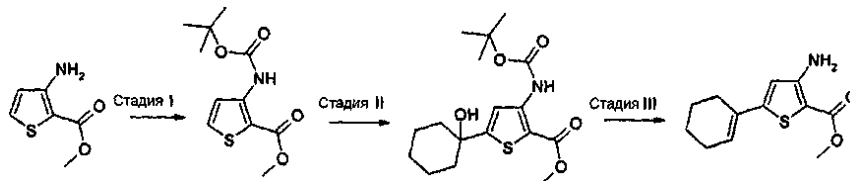
8-Метил-1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-карбонитрил (3,29 г, 18,1 ммоль) растворяли в смеси 1:1 ТГФ и 3н. водного раствора HCl (60 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч, охлаждали до 0°C и нейтрализовали 30 мл 3н. водного раствора NaOH до достижения щелочного pH. Смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (4×75 мл). Органические части объединяли, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с использованием градиента от 15 до 20% EtOAc:гексаны в качестве элюента, получая 1-метил-4-оксациклогексанкарбонитрил в виде белого твердого вещества (1,82 г, 73%).

Промежуточное соединение 6. 4-[1,2,4]Триазол-1-илциклогексанон.



Получен, как описано в Jefford, C.W.; Gunsher, J.; Hill, D.T.; Brun, P.; de Gras, J.; Waegell, B. Chem. Dep., Temple Univ., Philadelphia, PA, USA. Organic Syntheses (1971), 51 60-5.

Промежуточное соединение 7. Метилловый эфир 3-амино-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты.



Стадия I.

В 3-горлую колбу емкостью 3 л, оборудованную механической мешалкой, добавляли DMAP (11,5 г, 0,10 ммоль) к раствору метилового эфира 3-аминотиофен-2-карбоновой кислоты (105 г, 0,95 ммоль) в пиридине (750 мл). К предыдущему раствору медленно добавляли раствор (BOC)₂O (222 г, 1,02 моль) в пиридине (750 мл), поддерживая температуру между 20 и 25°C. Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 ч. Реакционную смесь упаривали досуха, затем растирали в 500 мл MeOH при комнатной температуре в течение 3 ч, затем 30 мин при 0°C. Суспензию фильтровали на воронке Бюхнера и промывали холодным этанолом. Белое твердое вещество сушили, получая 175 г (70%) метилового эфира 3-трет-бутоксикарбониламинотиофен-2-карбоновой кислоты.

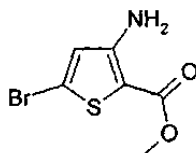
Стадия II.

Диизопропиламин (140 г, 1,39 моль) и 800 мл сухого ТГФ добавляли в высушенную 4-горлую колбу емкостью 12 л, оборудованную механической мешалкой, в атмосфере азота. Раствор охлаждали до -40°C и n-BuLi (1,29 моль) медленно добавляли, поддерживая внутреннюю температуру около -40°C. Смесь перемешивали в течение 45 мин при -40°C и затем охлаждали до -78°C. К этому раствору добавляли по каплям раствор метилового эфира 3-трет-бутоксикарбониламинотиофен-2-карбоновой кислоты (99 г, 0,384 ммоль) в 3,2 л ТГФ. Смесь перемешивали в течение 60 мин при -78°C и затем добавляли в течение 30 с циклогексанон (118 г, 1,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C. Реакционную смесь гасили 0,75 л NH₄Cl (насыщенный). Водную фазу экстрагировали 0,75 л EtOAc. Объединяли органическую фазу и промывали ее 5 л насыщенного раствора соли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали до получения остатка, получая 115 г (84%) метилового эфира 3-трет-бутоксикарбониламино-5-(1-гидроксициклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты.

Стадия III.

К раствору метилового эфира 3-трет-бутоксикарбониламино-5-(1-гидроксициклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты (68 г, 0,192 моль) в 400 мл дихлорметана при 0°C (ледяная баня) добавляли трифторуксусную кислоту (400 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C и контролировали ход реакции с помощью ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь упаривали досуха и распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток растирали с 4,4 объема гексана в течение 30 мин. Затем фильтровали и промывали холодным гексаном. Сушили в вакуумной печи, получая 35 г (76%) метилового эфира 3-амино-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты.

Промежуточное соединение 8. Метилловый эфир 3-амино-5-бромтиофен-2-карболовой кислоты.

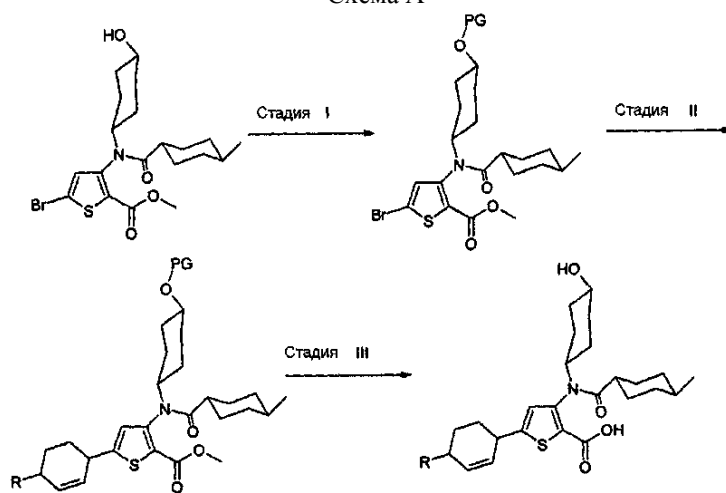


Промежуточное соединение 8 получено по той же методике, что и промежуточное соединение 7.

Общие схемы получения соединений согласно данному изобретению.

В предварительной заявке на патент США № 60/680482 указано, что соединение № 16 и соединение № 19 (оба пронумерованы не верно и перенумерованы как соединения 146 и 149 соответственно) могут быть получены в соответствии со следующей схемой А. Заявитель хотел бы указать, что соединение 146 было получено с использованием схемы синтеза, указанной в примере 43.

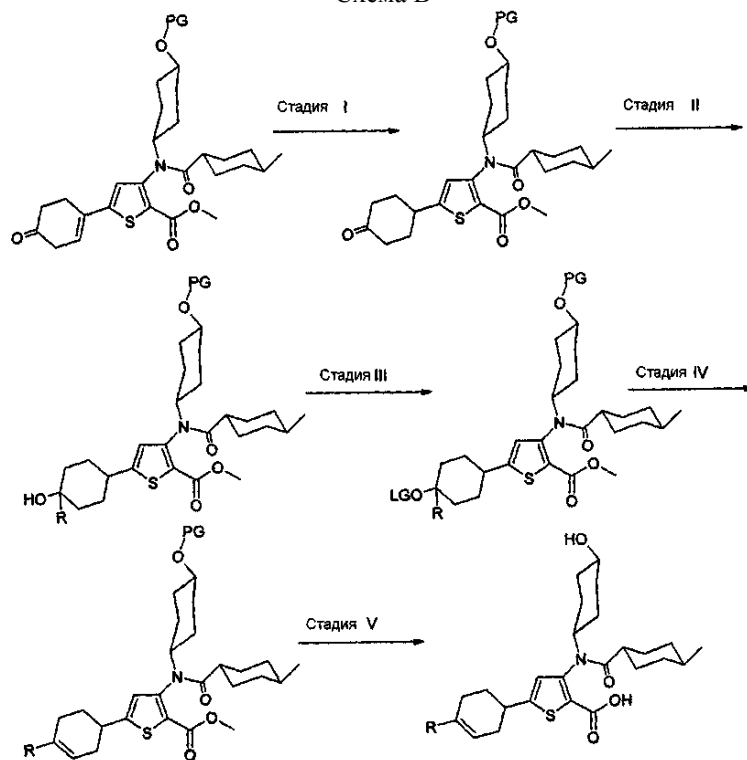
Схема А



PG = Защитная группа
R = H или Me

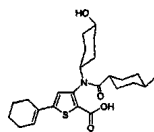
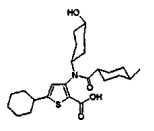
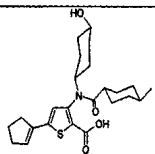
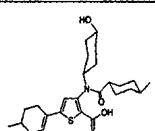
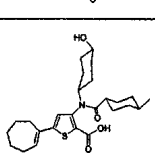
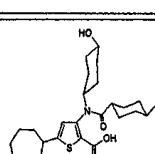
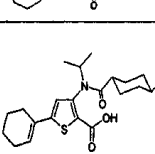
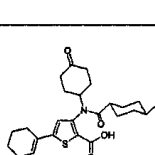
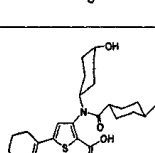
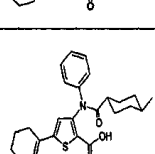
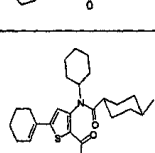
Например, такие соединения, как 149 и 150, могут быть получены в соответствии со схемой В.

Схема В



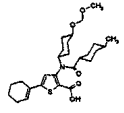
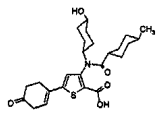
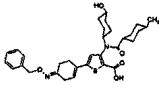
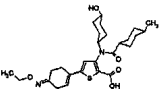
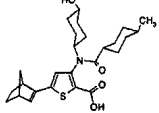
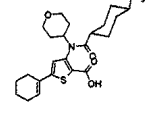
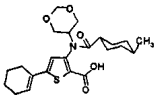
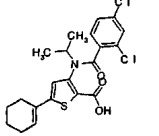
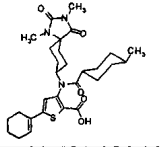
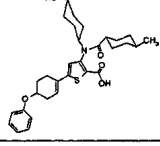
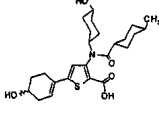
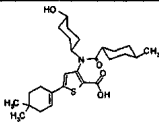
PG = Защитная группа
LG = Уходящая группа
R = H или Me

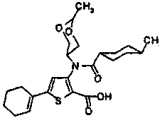
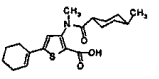
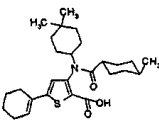
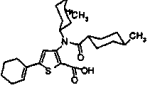
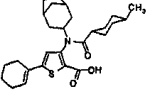
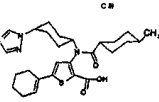
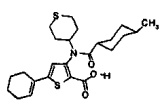
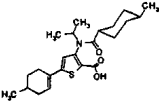
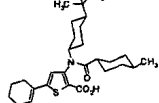
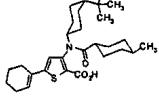
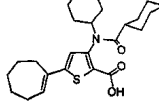
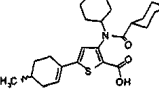
Список соединений согласно настоящему изобретению

Соединение №	Структура	m/z^* (M+H) ⁺	IC50
1		446.1	A
2		448.1	A
3			A
4		460.2	A
5		460.2	A
6		462.3	A
7		390.1	A
8		444.2	A
9		446.2	A
10		424.1	A
11		430.2	A

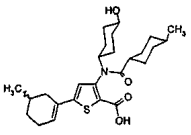
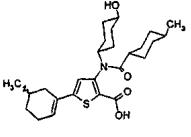
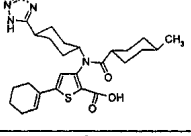
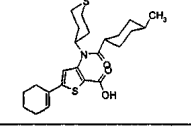
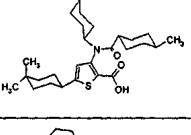
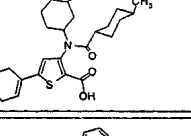
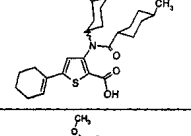
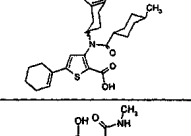
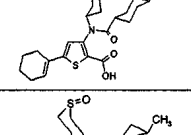
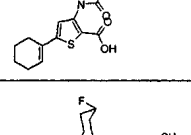
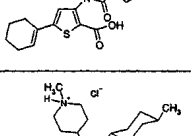
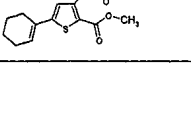
016071

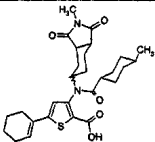
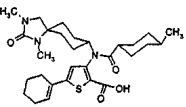
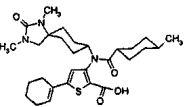
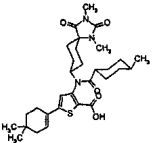
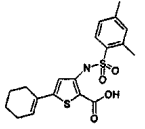
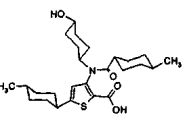
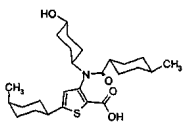
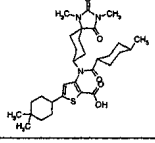
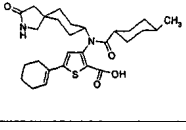
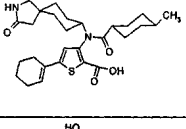
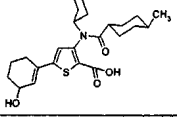
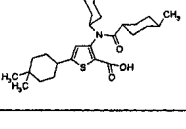
12		460.4	A
13		502.3	A
14		504.2	A
15		425.4	C
16		432.2	A
17			
18		559.5	A
19		603.5	A
20		488.4	A
21		490.5	A
22		474.4	A
23		460.3	A

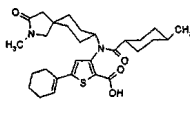
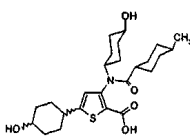
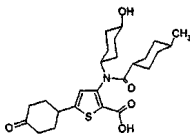
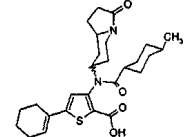
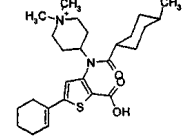
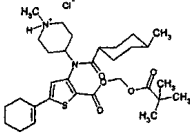
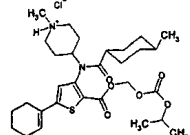
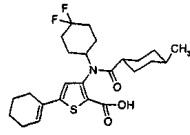
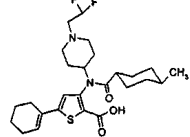
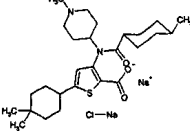
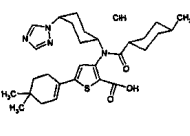
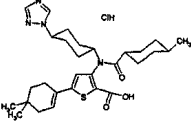
24		490.4	A
25		460.2	B
26		565.3	A
27		503.3	A
28		458.1	C
29		432.4	A
30		434.1	A
31		439.1	B
32			A
33		538.4	A
34		462.3	A
35		474.4	A

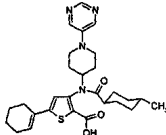
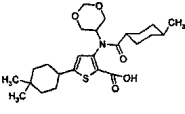
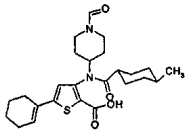
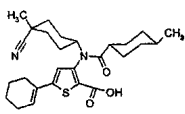
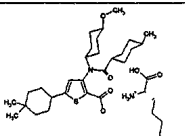
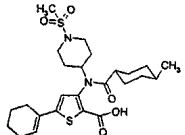
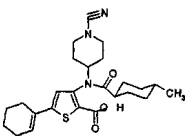
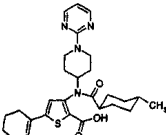
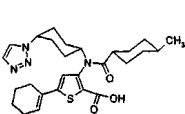
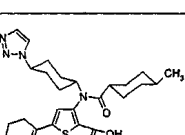
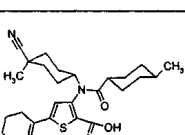
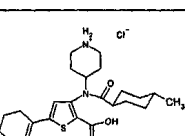
36		448.4	A
37		382.3	B
38		458.4	A
39		444.4	A
40		456.4	A
41		497.4	A
42		448.3	A
43		404.3	A
44		486.4	B
45		486.5	A
46		444.4	A
47		444.3	A

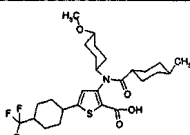
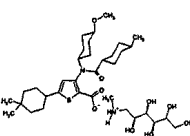
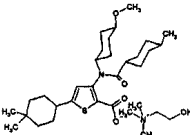
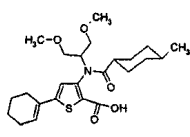
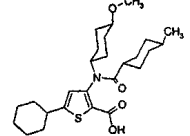
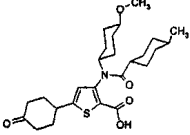
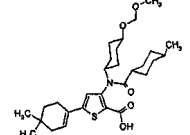
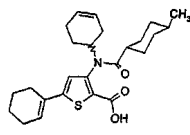
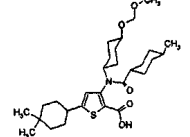
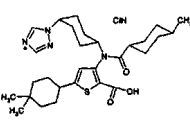
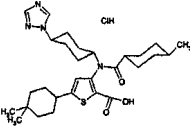
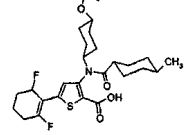
48		497.4	A
49		455.3	A
50		455.4	A
51		388.3	B
52		444.4	A
53		444.4	A
54		487.7	A
55		546.4	A
56		445.4 (M ⁺)	A
57		448.3	A
58		458.4	B
59		458.4	A

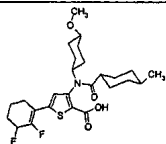
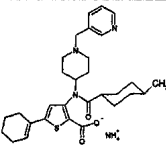
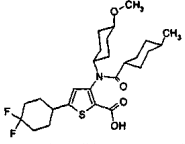
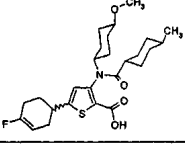
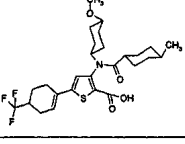
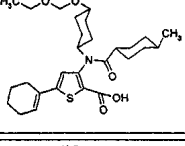
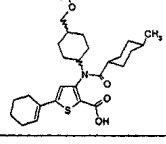
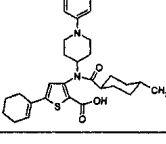
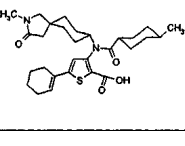
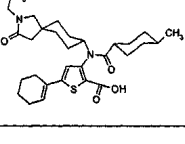
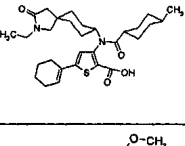
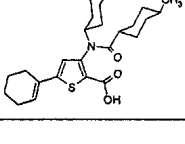
60		460.4	A
61		460.4	A
62		498.4	A
63		464.3	A
64		476.4	A
65		484.4	A
66		476.4	A
67		508.4	A
68		531.4	A
69		464.3	A
70		448.3	A
71		460.4 (M ⁺)	A

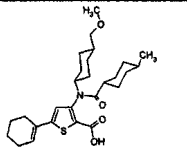
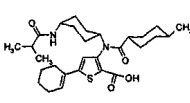
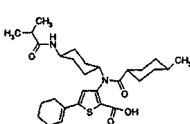
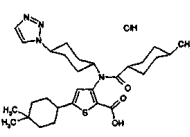
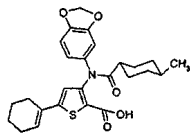
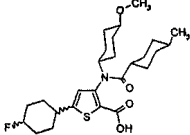
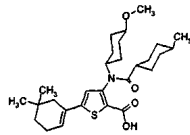
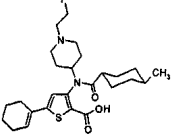
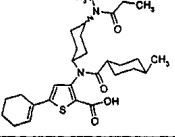
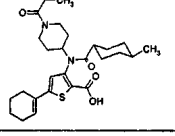
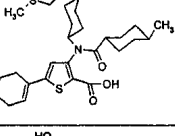
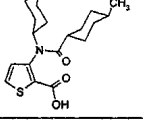
72		513.4	A
73		528.4	A
74		528.4	A
75		570.3	A
76			
77		462.3	A
78		462.3	A
79		572.5	A
80		499.4	A
81		499.4	A
82		462.3	B
83		478.4	A

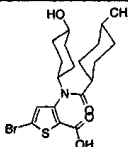
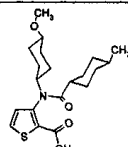
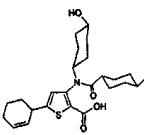
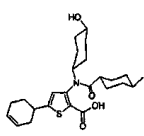
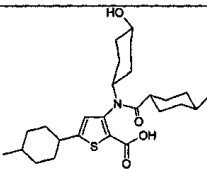
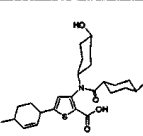
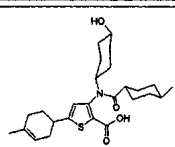
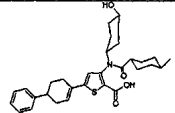
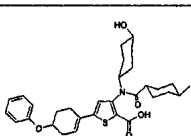
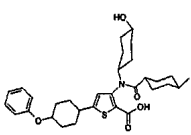
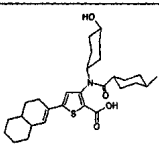
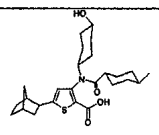
84		513.4	A
85		464.4	B
86		462.4	B
87		485.3	A
88		459.2 (M ⁺)	A
89		559.5 (M ⁺)	
90		561.5 (M ⁺)	
91		466.3	
92		495.4	
93			A
94		525.5	A
95		525.5	A

96		509.4	A
97		464.4	A
98			A
99		469.4	A
100			
101		509.4	A
102			A
103		509.4	A
104		497.4	A
105		497.4	A
106		469.4	A
107		430.4 (M ⁺)	A

108		530.4	A
109			
110			
111		450.3	A
112		462.4	A
113		476.4	A
114		518.5	A
115		428.3	A
116		520.4	A
117		527.4	A
118		527.4	A
119		496.4	A

120		496.4	A
121		522.4	A
122		498.4	A
123		478.4	A
124		528.4	A
125		504.4	A
126		474.4	A
127		507.4	A
128		513.4	A
129		527.4	A
130		527.4	A
131		474.4	A

132		474.4	A
133		515.4	A
134		515.4	A
135			A
136		468.0	A
137		480.3	A
138		488.3	A
139		477.3	A
140		515.4	A
141		501.3	A
142		506.3	A
143		366.1	

144			
145		380.1	
146			
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			
155			

156			
157			

* Данные масс-спектрометрического анализа зарегистрированы с использованием масс-спектрометрии методом электрораспыления. Если не указано другого, все масс-спектрометрические данные относятся к $(M+H)^+$.

Пример 51. Оценка соединений в анализе РНК-зависимой полимеразы РНК HCV.

Следующие публикации включены в качестве ссылки.

1. Behrens, C, Tomei, L., De Francesco, R. (1996) EMBO 15, 12-22.
2. Harlow, E. и Lane, D. (1988) Antibodies: A Laboratory-Manual. Cold Spring Harbord Laboratory. Cold Spring Harbord. NY.

3. Lohmann, V., Körner, F., Herian, U. и Bartenschlager, R. (1997) J. Virol. 71, 8416-8428.

4. Tomei, L., Failla, C., Santolini, E., De Francesco, R. и La Monica, N. (1993) J. Virol. 67, 4017-4026.

Оценку соединений проводили с использованием *in vitro* анализа полимеразы, содержащего очищенную рекомбинантную РНК-зависимую РНК полимеразу (белок NS5B). HCV NS5B экспрессировали в клетках насекомых с использованием рекомбинантного бакуловируса в качестве вектора. Экспериментальные методики, использованные для клонирования, экспрессии и очистки белка HCV NS5B, описаны ниже. Далее приведены подробности анализов РНК-зависимой полимеразы РНК, использованные для тестирования соединений.

Экспрессия белка HCV NS5B в клетках насекомых кДНК, кодирующая целый белок NS5B штамма HCV-Bk, генотип 1b, амплифицировали с помощью ПЦР с использованием праймеров

NS5Nhe5' (5' - GCTAGCGCTAGCTCAATGTCCTACACATGG - 3')

и

XhoNS53' (5' - CTCGAGCTCGAGCGTCCATCGGTTGGGGAG - 3')

и плазмиды pCD 3,8-9,4 в качестве матрицы (Tomei et al., 1993). NS5Nhe5' и XhoNS53' содержат два сайта NheI и XhoI (подчеркнутые последовательности), соответственно, на 5'-конце.

Амплифицированный фрагмент ДНК клонировали в бактериальную плазмиду экспрессии pET-21b (Novagen) между сайтами рестрикции NheI и XhoI для генерирования плазмиды pET/NS5B. Данную плазмиду позднее использовали в качестве матрицы для ПЦР-амплификации кодирующей области NS5B с использованием праймеров

NS5B-H9 (5' - ATACATATGGCTAGCATGTCAATGTCCTACACATGG - 3')

и

NS5B-R4 (5' - GGATCCGGATCCCGTTCATCGGTTGGGGAG - 3')

NS5B-H9 охватывает область из 15 нуклеотидов в плазмиде pET-21b с последующим кодоном начала трансляции (ATG) и 8 нуклеотидов, соответствующих 5'-концу кодирующей области NS5B (нт. 7590-7607 в последовательности HCV с инвентарным номером M58335). NS5B-R4 содержит два сайта BamHI (подчеркнуты) с последующими 18 нуклеотидами, соответствующими области вокруг стоп-кодона в геноме HCV (нт. 9365-9347). Амплифицированную последовательность в 1,8 т.п.н. расщепляли с помощью NheI и BamHI и лигировали в предварительно расщепленную плазмиду pBlueBacII (Invitrogen). Полученную рекомбинантную плазмиду обозначали pBac/NS5B. Клетки Sf9 котрансфицировали с 3 мкг pBac/NS5B вместе с 1 мкг линейаризованной ДНК бакуловируса (Invitrogen), как описано в протоколе производителя. После двух кругов очистки бляшек выделяли NS5B-рекомбинантный бакуловир BacNS5B. Присутствие рекомбинантного белка NS5B определяли вестерн-блот анализом (Harlow и Lane, 1988) BacNS5B-инфицированных клеток Sf9 с использованием кроличьей поликлональной антисыворотки (анти-NS5B), направленной против His-меченной версии белка NS5B, экспрессированного в E. coli. Инфицирование клеток Sf9 данными бляшками очищенного вируса проводили в однолитровых фильерных колбах при плотности клеток $1,2 \times 10^6$ клеток/мл и кратности инфицирования, равной 5.

Получение растворимого рекомбинантного белка NS5B.

Клетки Sf9 инфицировали, как описано выше. Через 60 ч после инфицирования клетки собирали, затем дважды промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором (PBS). Все белки солубилизировали, как описано в Lohmann et al. (1997) с некоторыми модификациями. Кратко, белки экстрагировали в три стадии, S1, S2, S3, с использованием лизисных буферов LB I, LB II и LB III (Lohmann et al., 1997). Состав LB II модифицировали, так что он содержал 0,1% Тритона X-100 и 150 mM NaCl для

уменьшения количества солюбилизованного белка NS5B на данной стадии. Дополнительно исключали обработку клеточных экстрактов ультразвуком по всему протоколу для сохранения целостности структуры белка.

Очистка рекомбинантного NS5B с использованием быстрой жидкостной хроматографии белков (FPLC).

Растворимый белок NS5B из фракции S3 разбавляли для снижения концентрации NaCl до 300 мМ, затем его порционно инкубировали с шариками сефарозы DEAE (Amersham-Pharmacia) в течение 2 ч при 4°C, как описано Behrens et al. (1996). Несвязанное вещество осветляли центрифугированием в течение 15 мин при 4°C, при 25000 об/мин с использованием ротора SW41 (Beckman). Супернатант дополнительно разбавляли для снижения концентрации NaCl до 200 мМ и затем загружали при скорости потока 1 мл/мин на 5-мл гепариновую колонку HiTrap® (Amersham-Pharmacia), связанную с системой FPLC® (Amersham-Pharmacia). Связанные белки элюировали во фракциях по 1 мл с использованием постоянного градиента NaCl от 0,2 до 1М на протяжении объема в 25 мл. Фракции, содержащие NS5B, идентифицировали электрофорезом на натрий додецилсульфат-полиамидном геле (SDS-PAGE), с последующим вестерн-блоттингом с использованием антисыворотки анти-NS5B при разведении 1:2000. Положительные фракции собирали и буфер для элюирования заменяли опять на 50 мМ NaPO₄ pH 7,0, 20% глицерина, 0,5% Тритона X-100 и 10 мМ DTT с использованием колонки PD-10 (Amersham-Pharmacia). Образец затем загружали в 1-мл колонку HiTrap® SP (Amersham-Pharmacia) при скорости потока 0,1 мл/мин. Связанные белки элюировали с использованием непрерывного элюента от 0 до 1М NaCl на протяжении объема 15 мл. Элюированные фракции анализировали с помощью SDS-PAGE и вестерн-блоттинга. Альтернативно, белки визуализировали после SDS-PAGE окрашиванием серебром с использованием набора Silver Stain Plus (BioRad), как описано производителем. Положительные фракции тестировали на активность RdRp (см. ниже) и наиболее активные фракции собирали и хранили в 40% растворе глицерина при -70°C.

In vitro анализ Flashplate сцинтилляционной близости HCV RdRp (STREP-FLASH ASSAY), использованный для оценки аналогов.

Данный анализ включает измерение внедрения [³H]-радиоактивно меченного UTP в поли-рА/биотинилированную олиго dT матрицу-праймер, зафиксированную на поверхности покрытых стрептавидином микротитровальных планшетов с внедренным сцинтиллянт Flashplates™ (NEN Life Science Products Inc, MA, USA, SMP 103A). Кратко, 400 нг/мкл раствора полирА (Amersham Pharmacia Biotech) смешивали объем-к-объему с 5' биотин-олиго dT₁₅ при концентрации 20 пмоль/мкл. Матрицу и праймеры денатурировали при 95°C в течение 5 мин, затем инкубировали при 37°C в течение 10 мин. Аннелированные матрица-праймеры затем разводили в содержащем Tris-HCl буфере и оставляли связываться с покрытыми стрептавидином планшетами в течение ночи. Несвязанное вещество отбрасывали, соединения добавляли в виде 10 мкл раствора с последующим добавлением 10 мкл раствора, содержащего 50 мМ MgCl₂, 100 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 250 мМ NaCl и 5 мМ DTT. Ферментативную реакцию инициировали добавлением 30 мкл раствора, содержащего фермент и субстрат, получая следующие концентрации: 25 мкМ UTP, 1 мКи [³H] UTP и 100 нМ рекомбинантного HCV NS5B. RdRp реакции оставляли протекать в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего лунки промывали три раза 250 мкл 0,15М раствора NaCl, сушили на воздухе при 37°C, и обсчитывали с использованием жидкостного сцинтилляционного счетчика (Wallac MicroBeta Trilux, Perkin-Elmer, MA, USA).

Пример 52. Люциферазный репортерный анализ на основе клеток репликации PHK HCV на клеточных культурах.

Клеточные линии репликона Huh-7, 5,2 и ET, которые получены из клеточной линии гепатокарциномы Huh-7, поддерживали в культуре, как описано в общем виде Krieger, N.; Lohmann, V.; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624. Клетки Huh-7, 5,2 содержат в высокой степени приспособленный к клеточной культуре конструктор репликона I₃₈₉luc-ubi-neo/NS3-3'/5.1, который несет, помимо гена неомицина, интегрированную копию гена люциферазы светлячка (Krieger, N.; Lohmann, V.; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624). Данная клеточная линия дает возможность измерения репликации PHK HCV RNA и трансляции путем измерения активности люциферазы.

Предварительно было показано, что активность люциферазы тесно связана с уровнем репликона PHK в данных клетках (Krieger, N.; Lohmann, V.; Bartenschlager, R. Enhancement of hepatitis C virus RNA replication by cell culture-adaptive mutations. J. Virol. 2001, 75, 4614-4624). Клеточная линия Huh-7, ET имеет те же отличительные особенности, что отмечены для клеточной линии Huh-7, 5,2, за исключением того, что клетки ET являются более здоровыми и содержат адаптированную мутацию в гене HCV NS4B вместо NS5A. Обе клеточные линии поддерживали в культурах на субконфлюентном уровне (<85%), поскольку уровень репликона PHK является наиболее высоким в активно пролиферирующих клетках. Культуральная среда, использованная для пассирования клеток, состояла из DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла, Gibco BRL Laboratories, Mississauga, ON, Canada), дополненной 10%

фетальной телячьей сыворотки с 1% пенициллин/стрептомицина, 1% глутамина, 1% пирувата натрия, 1% заменимых аминокислот и 350 мкг/мл G418 в конечной концентрации. Клетки инкубировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ и пассировали дважды в неделю для поддержания субконфлюенции.

Приблизительно 3000 жизнеспособных клеток Nuh-7, 5.2 или ET (100 мкл) размещали в лунки белого непрозрачного 96-луночного планшета для микротитрования. Клеточная культуральная среда, использованная в данном анализе, была такой же, как описано выше, за исключением того, что она не содержала G418 и фенола красного. После 3-4-часового инкубационного периода при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂ добавляли соединения в различных концентрациях (100 мкл). Клетки затем дополнительно инкубировали в течение 4 дней при 37°C в инкубаторе с 5% CO₂. После этого культуральную среду удаляли и клетки лизировали путем добавления 95 мкл люциферазного буфера (субстрат люциферина в забуференном детергенте). Лизаты клеток инкубировали при комнатной температуре и защищали от прямого света в течение по меньшей мере 10 мин. Планшеты считывали для подсчета люциферазы с использованием люминометра (Wallac MicroBeta Trilux, Perkin Elmer™, MA, USA).

50% ингибирующие концентрации (IC₅₀) для ингибирующего действия были определены из кривых доза-ответная реакция с использованием одиннадцати концентраций на соединение в двукратной повторности. Кривые подгоняли для точек по данным с использованием нелинейного регрессионного анализа и значения IC₅₀ интерполировали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism, версия 2.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

В табл. 1 перечислены соединения, иллюстративные для данного изобретения. Большинство соединений, перечисленных в табл. 1, было протестировано в люциферазном репортерном анализе на клеточных культурах репликации РНК HCV на основе клеток и активность включена в таблицу следующим образом:

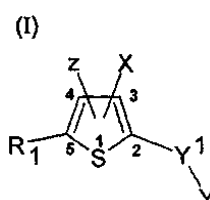
- A: IC₅₀ ниже 5 мкМ,
- B: IC₅₀ между 5 и 25 мкМ,
- C: IC₅₀ выше 25 мкМ.

Предшествующие примеры можно повторить с аналогичным успехом при замене реагентов, описанных в общем виде и конкретно и/или условий проведения данного изобретения на те, которые использованы в предшествующих примерах.

Из приведенного выше описания специалист в данной области легко сможет установить существенные характеристики данного изобретения и, не отступая от его сути и объема, может сделать различные изменения и модификации изобретения для того, чтобы приспособить его к различным применениям и условиям.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

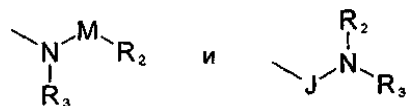
1. Соединение формулы I



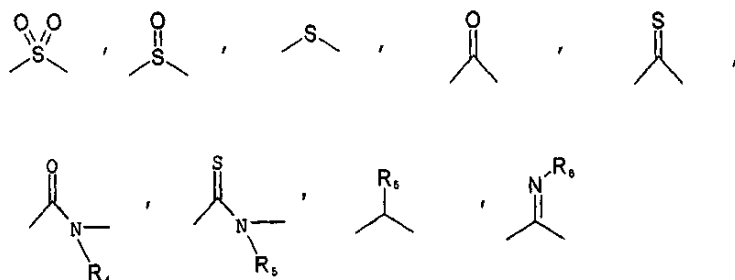
где R₁ выбирают из необязательно замещенного C₃₋₁₂циклоалкила, необязательно замещенного C₄₋₁₂ циклоалкенила, необязательно замещенного -C(O)-C₃₋₁₂циклоалкила, необязательно замещенного -C(O)-C₄₋₁₂ циклоалкенила, необязательно замещенного 5-12-членного спирогетероциклоалкила и необязательно замещенного 8-12-членного спирогетероциклоалкенила;

Z выбирают из H, галогена, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₆ алкенила и необязательно замещенного C₂₋₆алкинила;

X выбирают из



M выбирают из

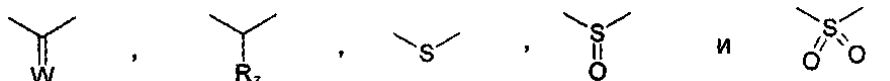


и связи;

каждый из R_2 , R_3 и R_6 независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

J выбирают из



W выбирают из O, S и NR_8 ;

R_7 выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила и необязательно замещенного C_{7-16} аралкила;

R_8 выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

Y^1 выбирают из связи, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

Y выбирают из $COOR_9$, $COCOOR_9$, $P(O)OR_aOR_b$, $S(O)OR_9$, $S(O)_2OR_9$, тетразола, $CON(R_9)CH(R_9)COOR_9$, $CONR_{10}R_{11}$, $CON(R_9)-SO_2-R_9$, $CONR_9OH$ и галогена;

каждый из R_9 , R_{10} и R_{11} независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R_{10} и R_{11} , взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил; и

каждый из R_a и R_b радикала $P(O)OR_aOR_b$ независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R_a и R_b , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил; где

гетероарил представляет собой ароматический циклический фрагмент, прерываемый по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы или азота;

гетероаралкил представляет собой гетероарильную группу, присоединенную к соседнему атому с помощью алкильной, алкенильной или алкинильной группы;

гетероцикл представляет собой неароматический, насыщенный или частично насыщенный циклический фрагмент, прерываемый по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы или азота,

причем каждый из указанных необязательно замещенных алкильных, алкенильных или алкинильных, циклоалкильных и циклоалкенильных групп независимо и необязательно замещен одним или более галогеном, оксо, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, NR_dCOR_e , карбокси, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азида, циано, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $-N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g$, гидроксил, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, $S(O)_{0-2}R_a$, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$

ценил;

каждый из R_1 является незамещенным или замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азидо, амидино и гуанидино;

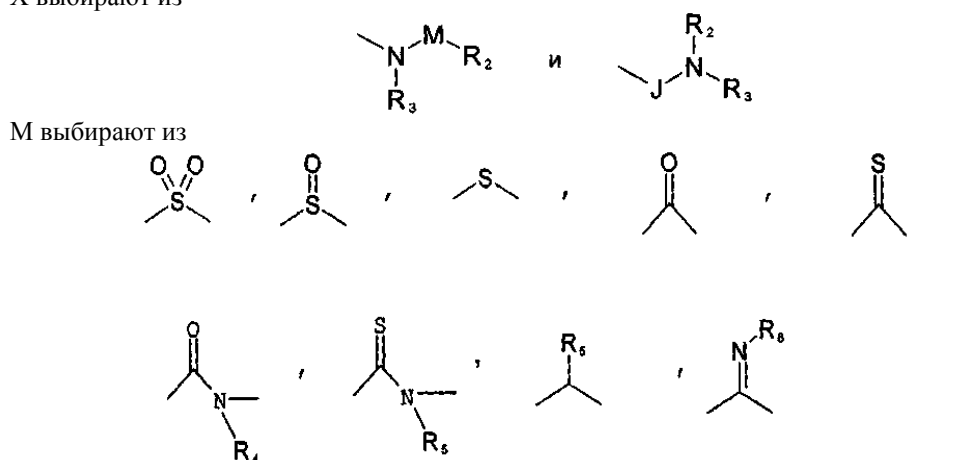
где каждый из R_{12} , R_c , R_d , R_{13} и R_{14} независимо выбирают из H, C_{1-12} алкила, C_{2-12} алкенила, C_{2-12} алкинила, C_{6-14} арила, 3-12-членного гетероцикла, 6-18-членного гетероаралкила и C_{7-18} аралкила,

или R_c и R_d , взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил,

или R_{13} и R_{14} , взятые вместе с азотом, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил;

Z выбирают из H, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

X выбирают из



и связи;

R_2 представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептил, 2-(циклопентил)этил, метил, этил, винил, пропил, пропенил, изопропил, бутил, бутенил, изобутил, пентил, неопентил или трет-бутил,

в каждом случае R_2 является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, нитро, нитрозо, SO_3R_{12} , $PO_3R_cR_d$, $CONR_{13}R_{14}$, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, C_{6-12} арилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, $C(O)C_{2-6}$ алкенила, $C(O)C_{2-6}$ алкинила, $C(O)C_{6-12}$ арила, $C(O)C_{7-12}$ аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла, необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксила, оксо, оксима, $NR_{13}R_{14}$, $C(O)OR_{12}$, циано, азидо, амидино и гуанидино;

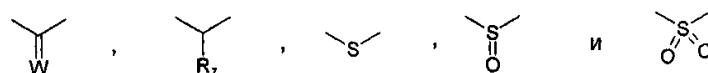
R_6 выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-12} алкила, необязательно замещенного C_{2-12} алкенила, необязательно замещенного C_{2-12} алкинила, необязательно замещенного C_{6-14} арила, необязательно замещенного C_{7-16} аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

R_3 представляет собой циклогексил незамещенный или замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, $S(O)_2R_f$, $-CONR_dR_e$, C_{1-6} алкила, C_{7-12} аралкила, C_{6-12} арила, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $C(O)C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила, гидроксид, оксо, оксима, $-NR_gR_h$, $C(O)OR_f$ и циано;

где R_f , R_g и R_h , в каждом случае независимо, представляет собой H, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или C_{2-6} алкинил;

каждый из R_4 и R_5 независимо выбирают из H, необязательно замещенного C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила и необязательно замещенного C_{2-6} алкинила;

J выбирают из



W выбирают из O, S и NR₈;

R₇ выбирают из H, необязательно замещенного C₁₋₁₂алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкинила, необязательно замещенного C₆₋₁₄арила и необязательно замещенного C₇₋₁₆аралкила;

R₈ выбирают из H, необязательно замещенного C₁₋₁₂алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкинила, необязательно замещенного C₆₋₁₄арила, необязательно замещенного C₇₋₁₆аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила;

Y¹ выбирают из связи, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₆алкенила и необязательно замещенного C₂₋₆алкинила;

Y выбирают из COOR₉, COCOOR₉, P(O)OR_aOR_b, S(O)OR₉, S(O)₂OR₉, тетразола, CON(R₉)CH(R₉)COOR₉, CONR₁₀R₁₁, CON(R₉)-SO₂-R₉, CONR₉OH и галогена;

каждый из R₉, R₁₀ и R₁₁ независимо выбирают из H, необязательно замещенного C₁₋₁₂алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкинила, необязательно замещенного C₆₋₁₄арила, необязательно замещенного C₇₋₁₆аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R₁₀ и R₁₁, взятые вместе с атомом азота, образуют необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил; и

каждый из R_a и R_b радикала P(O)OR_aOR_b независимо выбирают из H, необязательно замещенного C₁₋₁₂алкила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкенила, необязательно замещенного C₂₋₁₂алкинила, необязательно замещенного C₆₋₁₄арила, необязательно замещенного C₇₋₁₆аралкила, необязательно замещенного 5-12-членного гетероарила, необязательно замещенного 6-18-членного гетероаралкила, необязательно замещенного 3-12-членного гетероцикла и необязательно замещенного 4-18-членного гетероциклоалкила,

или R_a и R_b, взятые вместе с атомами кислорода, образуют необязательно замещенный 5-10-членный гетероцикл или необязательно замещенный 5-12-членный гетероарил;

и где, если не указано иначе, используют следующие определения:

гетероарил представляет собой ароматический циклический фрагмент, прерываемый по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы или азота;

гетероаралкил представляет собой гетероарильную группу, присоединенную к соседнему атому с помощью алкильной, алкенильной или алкинильной группы;

гетероцикл представляет собой неароматический, насыщенный или частично насыщенный циклический фрагмент, прерываемый по меньшей мере одним гетероатомом, выбранным из кислорода, серы или азота,

причем каждый из указанных необязательно замещенных алкильных, алкенильных или алкинильных, циклоалкильных и циклоалкенильных групп независимо и необязательно замещен одним или более галогеном, оксо, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, =NO-R_e, NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, -N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g, гидроксидом, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, S(O)₀₋₂R_a, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил;

каждый из указанных необязательно замещенных спирогетероциклоалкила, спирогетероциклоалкенила и гетероциклоалкила независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, оксо, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g, гидроксидом, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, C₆₋₁₀арилом, C₆₋₁₀арилокси, C₇₋₁₀арилалкилом, C₆₋₁₀арил-C₁₋₁₀алкилокси, C(O)R_a, C(O)OR_a, =NO-R_e, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил;

каждый из указанного необязательно замещенного арила независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g, гидроксидом, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆алкинилом, C₁₋₆алкилокси, C₂₋₆алкенилокси, C₂₋₆алкинилокси, S(O)₀₋₂R_a, необязательно замещенным 5-12-членным гетероариллом, необязательно замещенным 6-18-членным гетероаралкилом, необязательно замещенным 3-12-членным гетероциклом, необязательно замещенным 4-18-членным гетероциклоалкилом, C(O)R_a, C(O)OR_a, NR_aC(O)R_b, SO₂NR_aR_b, NR_aSO₂R_b, NR_aSO₂NR_bR_c, CR_aN=OR_b или NR_aCOOR_b, где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₂₋₄алкенил или C₂₋₄алкинил;

каждый из указанного необязательно замещенного гетероарила независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, -NR_dR_e, -CONR_dR_e, -NR_dCOR_e, карбоксы, -C(=NR_d)NR_eR_f, азида, циано, -N(R_d)C(=NR_e)-NR_fR_g, гидроксидом, нитро, нитрозо, -N(R_h)CONR_iR_j, C₁₋₆алкилом, C₂₋₆алкенилом, C₂₋₆ал-

кинилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} арилом, C_{6-10} арилокси, C_{7-10} арилалкилом, C_{6-10} арил- C_{1-10} алкилокси, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил;

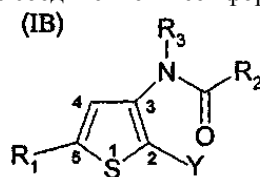
каждый из указанного необязательно замещенного аралкила независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азидо, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксилом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, необязательно замещенным 5-12-членным гетероарилом, необязательно замещенным 6-18-членным гетероаралкилом, необязательно замещенным 3-12-членным гетероциклом, необязательно замещенным 4-18-членным гетероциклоалкилом, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил;

каждый из указанного необязательно замещенного гетероцикла независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, оксо, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $=NO-R_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азидо, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксилом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{7-12} аралкилом, C_{6-12} арилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} арилом, C_{6-10} арилокси, C_{7-10} арилалкилом, C_{6-10} арил- C_{1-10} алкилокси, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ и/или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил;

каждый из указанного необязательно замещенного гетероаралкила независимо и необязательно замещен одним или более галогенами, $-NR_dR_e$, $-CONR_dR_e$, $-NR_dCOR_e$, карбоксы, $-C(=NR_d)NR_eR_f$, азидо, циано, $-N(R_d)C(=NR_e)NR_fR_g$, гидроксилом, нитро, нитрозо, $-N(R_h)CONR_iR_j$, C_{1-6} алкилом, C_{2-6} алкенилом, C_{2-6} алкинилом, C_{1-6} алкилокси, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси, $S(O)_{0-2}R_a$, C_{6-10} арилом, C_{6-10} арилокси, C_{7-10} арилалкилом, C_{6-10} арил- C_{1-10} алкилокси, $C(O)R_a$, $C(O)OR_a$, $NR_aC(O)R_b$, $SO_2NR_aR_b$, $NR_aSO_2R_b$, $NR_aSO_2NR_bR_c$, $CR_aN=OR_b$ или NR_aCOOR_b , где каждый из R_a-R_j независимо представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{2-4} алкенил или C_{2-4} алкинил; или

его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли.

3. Соединение по п.1, где указанное соединение имеет формулу IB

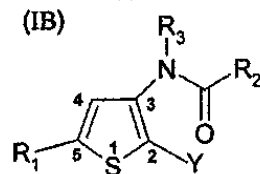


R_1 выбирают из необязательно замещенного C_{3-12} циклоалкила, необязательно замещенного C_{4-12} циклоалкенила, необязательно замещенного $-C(O)-C_{3-12}$ циклоалкила, необязательно замещенного $-C(O)-C_{4-12}$ циклоалкенила, необязательно замещенного 5-12-членного спирогетероциклоалкила и необязательно замещенного 8-12-членного спирогетероциклоалкенила;

причем когда R_1 представляет собой 5-12-членный спирогетероциклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , циклоалкильный фрагмент непосредственно присоединен в 5 положение тиафенового кольца, и когда R_1 представляет собой 8-12-членный спирогетероциклоалкенил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R_{17} , циклоалкенильный фрагмент непосредственно присоединен в 5 положение тиафенового кольца;

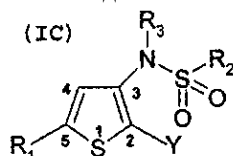
или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли.

4. Соединение по п.1 или 2, где указанное соединение имеет формулу IB



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли.

5. Соединение по п.1 или 2, где указанное соединение имеет формулу IC



или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли.

6. Соединение по пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли, где Y представляет собой COOH, CONH₂, CONHCH₂COOH или COOCH₃.

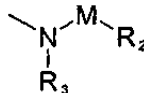
7. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли, где Y¹-Y представляет собой COOH.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли, где R₃ представляет собой циклогексил, N-метил-4-пиперидинил, гидроксициклогексил, 4-гидроксициклогексил, метоксициклогексил, 4-метоксициклогексил, диоксоланил, изопропил, циклопентил, фенил, H, метил, бензил, тиафенилметил или фуранилметил.

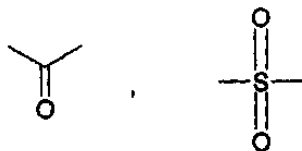
9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли, где двойная связь циклоалкенильной R₁ группы находится между атомами углерода в положениях 1 и 2 кольца.

10. Соединение по пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли, где R₁ представляет собой циклогексил или циклогексенил, который в каждом случае является незамещенным или замещенным.

11. Соединение по п.1, где X представляет собой



M представляет собой



или связь,

R₁ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₄₋₁₂циклоалкенил, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈;

R₂ представляет собой C₃₋₁₂циклоалкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₆₋₁₄арил, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈;

R₃ представляет собой C₁₋₁₂алкил, незамещенный или замещенный один или несколько раз R₁₇, или C₆₋₁₄арил, который является незамещенным или замещенным один или несколько раз R₁₈;

R₁₇ представляет собой галоген, оксо, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCONH, -N(C₁₋₄алкил)CONH, -N(C₁₋₄алкил)COC₁₋₄алкил, -NHCOC₁₋₄алкил, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, карбокси, -C(O)OC₁₋₄алкил, гидроксил, C₁₋₄алкокси, нитро, нитрозо, азио, циано, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂C₁₋₄алкил или -NHSO₂C₁₋₄алкил;

R₁₈ представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, -NH₂, -NH(C₁₋₄алкил), -N(C₁₋₄алкил)₂, -CONH₂, -CONH(C₁₋₄алкил), -CON(C₁₋₄алкил)₂, -NHCONH, -N(C₁₋₄алкил)CONH, -N(C₁₋₄алкил)COC₁₋₄алкил, -NHCOC₁₋₄алкил, -C(O)H, -C(O)C₁₋₄алкил, карбокси, -C(O)OC₁₋₄алкил, гидроксил, C₁₋₆алкокси, нитро, нитрозо, азио, циано, -S(O)₀₋₂H, -S(O)₀₋₂C₁₋₄алкил, -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁₋₄алкил), -SO₂N(C₁₋₄алкил)₂, -NHSO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂H, -N(C₁₋₄алкил)SO₂C₁₋₄алкил, -NHSO₂C₁₋₄алкил, 5-12-членный гетероарил, незамещенный или замещенный R₂₁, 6-18-членный гетероаралкил, незамещенный или замещенный R₂₁, 3-12-членный гетероцикл, незамещенный или замещенный R₁₇, или 4-18-членный гетероциклоалкил, незамещенный или замещенный R₁₇.

12. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогексил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклопент-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогепт-1-енил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогептил-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тио-

5-циклогекс-1-енил-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-феноксидициклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-5-(4-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(4-транс-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-[1,3]диоксан-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[метил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(4,4-диметилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(3-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[бицикло[3.2.1]окт-3-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(тетрагидротииопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[изопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(4-транс-трет-бутилциклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(4-цис-трет-бутилциклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогепт-1-енил-3-[циклогексил-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-3-[циклогексил-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорида 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(цис-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(транс-4-цианоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[циклопропил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-метилциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(4-этоксииминоциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(тетрагидропиран-2-илокси)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

4-[(2-карбокси-5-циклогекс-1-енилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния;

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]-5-(2-метилциклогекс-2-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-(4-оксоциклогексил)амино]-5-(6-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-3-[(4-транс-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(6-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-3-[(4-транс-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(5-метилциклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-[транс-4-(1h-тетразол-5-ил)циклогексил]амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-оксогексагидро-1-тиопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис/транс-декагидронафталин-2-ил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(7-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(3-транс-карбокситетрагидронафталин-2-ил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енилтиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-оксогексагидро-1 λ *4-тиопиран-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

хлорида 4-[(5-циклогекс-1-енил-2-метоксикарбонилтиофен-3-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния;

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-(2-метил-1,3-диоксооктагидроиндол-5-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(цис-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-(1,3-диметил-2-оксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-(2,4-диметилбензолсульфонамино)тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(транс-4-метилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(цис-4-метилциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,3-дiazаспиро[4.5]дец-8-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-транс-(3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(3-гидроксициклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-гидроксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-фторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-цис-(2-метил-3-оксо-2-азаспиро[4.5]дец-8-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4-цис/транс-гидроксициклогексил)-3-[(4-транс-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

3-[(4-транс-гидроксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоциклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты;

RS-5-циклогекс-1-енил-3-[(4-транс-метилциклогексанкарбонил)-(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

4-[(2-карбокситетрагидронафталин-2-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1,1-диметилпиперидиния;

хлорида 4-[[5-циклогекс-1-енил-2-(2,2-диметилпропионилоксиметоксикарбонил)тиофен-3-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния;

хлорида 4-[(5-циклогекс-1-енил-2-изопропоксикарбонил)окси-метоксикарбонилтиофен-3-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-1-метилпиперидиния;

5-циклогекс-1-енил-3-[(4,4-дифторциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[[1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-4-ил]-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;

гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-

[1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-
 [1,2,4]триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-5-илпиперидин-4-ил)
 амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[[1.3]диоксан-5-ил-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]тио-
 фен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-формилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]
 тиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-[(цис-4-циано-4-метилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-
 енилтиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)
 амино]тиофен-2-карбоксилата (s)-5-амино-1-карбоксипентиламмония;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(1-метансульфонилпиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)
 амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-[(1-цианопиперидин-4-ил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-енил-
 тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиримидин-2-илпиперидин-4-
 ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,3]триазол-1-илцикло-
 гексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,3]триазол-1-илцикло-
 гексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-[(транс-4-циано-4-метилциклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-циклогекс-1-
 енилтиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)пиперидин-4-иламино]тиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифторметил-
 циклогексил)тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)
 амино]тиофен-2-карбоксилата метил-((2S,3R,4R,5R)-2,3,4,5,6-пентагидроксигексил)аммония;
 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)
 амино]тиофен-2-карбоксилата (2-гидроксиэтил)триметиламмония;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(2-метокси-1-метоксиметилэтил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)ами-
 но]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогексил-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тио-
 фен-2-карбоновой кислоты;
 3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-оксоцикло-
 гексил)тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(4,4-диметилциклогекс-1-енил)-3-[(4-транс-метоксиметоксициклогексил)-(4-транс-метилцикло-
 гексанкарбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 RS-5-циклогекс-1-енил-3-[циклогекс-3-енил-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)амино]тиофен-2-
 карбоновой кислоты;
 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(4-транс-метоксиметоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексан-
 карбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(цис-4-[1,2,4]
 триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 гидрохлорида 5-(4,4-диметилциклогексил)-3-[(транс-4-метилциклогексанкарбонил)-(транс-4-[1,2,4]
 триазол-1-илциклогексил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(2,6-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексан-
 карбонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-(2,3-дифторциклогекс-1-енил)-3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкар-
 бонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(4-метилциклогексанкарбонил)-(1-пиридин-3-илметилпиперидин-4-ил)ами-
 но]тиофен-2-карбоксилата аммония;
 5-(4,4-дифторциклогексил)-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкарбонил)
 амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 RS-5-(4-фторциклогекс-3-енил)-3-[(4-транс-метоксициклогексил)-(4-транс-метилциклогексанкар-
 бонил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты;
 3-[(транс-4-метоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)амино]-5-(4-трифторметил-
 циклогекс-1-енил)тиофен-2-карбоновой кислоты;
 5-циклогекс-1-енил-3-[(транс-4-этоксиметоксициклогексил)-(транс-4-метилциклогексанкарбонил)

[illegible]

фен-2-карбоновой кислоты;

5-циклогекс-1-енил-3-[изопропил-(4-метилбензоил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты, и его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтически приемлемые сольваты и сольваты фармацевтически приемлемых солей.

13. Фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

14. Фармацевтическая комбинация, включающая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемый сольват или сольват фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере один дополнительный агент.

15. Фармацевтическая комбинация по п.14, где указанный по меньшей мере один дополнительный агент выбирают из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов, терапевтических вакцин, гепатопротекторов, антисмысловых агентов, ингибиторов протеазы HCV NS2/3 и ингибиторов внутреннего сайта связывания рибосомы (IRES).

16. Фармацевтическая комбинация по п.15, где указанный по меньшей мере один другой противовирусный агент представляет собой интерферон α , рибавирин, расторопшу пятнистую (*silybum marianum*), интерлейкин-12, амантадин, рибозим, тимозин, N-ацетилцистеин или циклоспорин.

17. Способ лечения или предотвращения инфекции гепатита С в организме хозяина, включающий введение хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или сольвата фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, дополнительно включающий введение по меньшей мере одного дополнительного агента.

19. Способ по п.18, где указанный по меньшей мере один дополнительный агент выбирают из ингибиторов вирусной серинпротеазы, ингибиторов вирусной полимеразы, ингибиторов вирусной геликазы, иммуномодулирующих агентов, антиоксидантов, противомикробных агентов, терапевтических вакцин, гепатопротекторов, антисмысловых агентов, ингибиторов протеазы HCV NS2/3 и ингибиторов внутреннего сайта связывания рибосомы (IRES).

20. Способ по п.18, где указанный по меньшей мере один другой противовирусный агент представляет собой интерферон α , рибавирин, расторопшу пятнистую (*silybum marianum*), интерлейкин-12, амантадин, рибозим, тимозин, N-ацетилцистеин или циклоспорин.

21. Способ по любому из пп.18-20, где указанное соединение и по меньшей мере один другой противовирусный агент вводят последовательно.

22. Способ по любому из пп.18-20, где указанное соединение и по меньшей мере один другой противовирусный агент вводят одновременно.

23. Способ ингибирования или снижения активности вирусной полимеразы в организме хозяина, включающий введение указанному хозяину терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или сольвата фармацевтически приемлемой соли.

24. Способ по п.23, дополнительно включающий введение одного или нескольких ингибиторов вирусной полимеразы.

25. Способ по п.23, где указанная вирусная полимеразы представляет собой полимеразу вируса Flaviviridae.

26. Способ по п.23, где указанная вирусная полимеразы представляет собой РНК-зависимую РНК-полимеразу.

27. Способ по п.23, где указанная вирусная полимеразы представляет собой полимеразу HCV.

28. Применение соединения формулы I, как определено в любом из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемой соли, фармацевтически приемлемого сольвата или сольвата фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для лечения или предотвращения инфекции гепатита С у хозяина.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
