

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) 034197

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.01.16

(21) Номер заявки
201692052

(22) Дата подачи заявки
2015.04.09

(51) Int. Cl. *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 231/14 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 285/135 (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)

(54) ЦИКЛОСТАНОАМИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2014-082057

(32) 2014.04.11

(33) JP

(43) 2017.04.28

(86) PCT/JP2015/061651

(87) WO 2015/156417 2015.10.15

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**ТАКЕДА ФАРМАСЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:

**Мацумото Сигемицу, Хаттори Яуси,
Тоёфуку Масаси, Моримото Синдзи,
Дани Масаки, Кодзима Такуто, Каку
Томохиро, Ито Мицухиро (JP)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2014058071

WO-A1-2010143582

WO-A1-2013022047

WO-A2-2012135113

WO-A1-2012013727

US-A1-2012004262

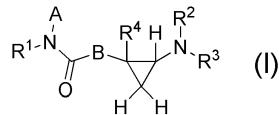
GOODEN D.M. ET AL.: "Facile synthesis of substituted trans-2-arylcyclopropylamine inhibitors of the human histone demethylase LSD1 and monoamine oxidases A and B", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 10, 15 May 2008 (2008-05-15), pages 3047-3051, XP002566964, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2008.01.003 [retrieved on 2008-01-08], page 3048, left-hand column; table 2

B1

034197

034197 B1

(57) Изобретение представляет соединение, обладающее ингибирующим действием в отношении лизин-специфической деметилазы-1 и полезное в качестве лекарственного средства, такого как профилактическое или терапевтическое средство от шизофрении, расстройств развития, в частности заболеваний с интеллектуальным нарушением (например, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза), нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации (например, дентато-рубро-паллидо-льюисовой атрофии) и болезни Гентингтона), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости, и т.п. Соединение, представленное формулой



где каждый символ имеет значение, определенное в описании изобретения, или его соль.

Область техники

Настоящее изобретение относится к циклопропанаминовому соединению, обладающему ингибирующим действием в отношении лизин-специфической деметилазы-1 (в настоящем описании иногда сокращенно указывается как LSD1) и полезному в качестве лекарственного средства, такого как профилактическое или терапевтическое средство от рака, шизофрении, расстройств развития, в частности заболеваний с интеллектуальным нарушением (например, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза), нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации (например, дентато-рубро-палидо-льюисовой атрофии) и болезни Гентингтона), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости, и т.п.

Уровень техники

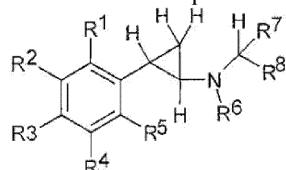
LSD1 представляет собой фермент, деметилирующий гистон, катализирует реакцию деметилирования монометилированного продукта и диметилированного продукта 4-го лизинового остатка гистона H3 (H3K4me1/2) и образует формальдегид в качестве побочного продукта. Кроме того, LSD1 образует комплекс с флавинадениндинуклеотидом (FAD), который представляет собой тип кофермента, и FAD промотирует окисление лизинового остатка ферментами в качестве медиатора электронного транспорта.

Когда соединение, обладающее ингибиторной активностью в отношении LSD1, применяют для нервных клеток, метилирование гистона H3, в частности метилирование H3K4 вокруг промотора гена GAD1, повышается через ингибирование гистон-деметилирующей активности LSD1 (экспериментальный пример 3, описанный ниже).

Существует множество публикаций с анализами взаимосвязи между уровнем экспрессии гена и статусом метилирования гистона H3K4, где делается вывод, что промотирование метилирования гистона H3K4 в области генного промотора приводит к активированной транскрипции этого гена (Becker, *Nature*, 2006, 442:31-32; Ruthenburg et al, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8:983-994). Поэтому предполагают, что введение соединения, обладающего ингибиторной активностью в отношении LSD1, аккумулирует метилирование гистона H3K4 в нейронах головного мозга, что, в свою очередь, приводит к экспрессии GAD1 мРНК в головном мозге. Широко известно, что индукция экспрессии GAD1 мРНК в головном мозге является эффективной для лечения заболеваний центральной нервной системы. Например, известно, что интрацеребральная инъекция вектора, экспрессирующего GAD1 ген, пациентам с болезнью Паркинсона индуцирует экспрессию GAD1 мРНК и облегчает тяжесть симптомов у пациентов с болезнью Паркинсона (LeWitt et al. *Lancet Neurol*. 2011, 10:309-319; Carlson, *Physiology of Behavior* 11th edition 2013). Принимая во внимание вышесказанное, считается, что введение ингибитора LSD1 повышает метилирование гистона H3K4 и приводит к повышению уровня экспрессии GAD1 в головном мозге, что может быть эффективным для лечения заболеваний центральной нервной системы.

С другой стороны, LSD1 также катализирует реакцию деметилирования метилированного продукта 9-го лизинового остатка гистона H3 (H3K9me). Сообщалось о снижении уровня метилирования H3K9 в животных моделях некоторых заболеваний, например в животных моделях кокаиновой зависимости и синдрома Клифстра (Science, 8 Jan. 2010, 327, 213-216, Genes Dev. Apr. 2005, 19, 815-826). Известно, что уменьшение метилирования H3K9 вызывает аномально повышенную экспрессию некоторых генов. Поэтому считают, что введение соединения, обладающего ингибиторной активностью в отношении LSD1, активирует метилирование H3K9 гистона в нейронах в головном мозге, что, в свою очередь, снижает экспрессию генов, аномально экспрессирующихся в головном мозге. Учитывая вышесказанное, считается, что ингибитор LSD1 может быть эффективным для лечения некоторых заболеваний со снижением метилированного H3K9.

WO 2010/084160 (патентный документ 1) раскрывает соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора LSD1:



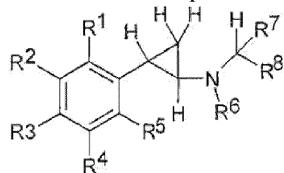
где R¹-R⁵ представляют собой H, галоген и т.п.;

R⁶ представляет собой H или алкил;

R⁷ представляет собой H, алкил или циклоалкил;

R⁸ представляет собой -L-гетероциклик или -L-арил, где L представляет собой -(CH₂)_n-(CH₂)_n-, -(CH₂)_nO(CH₂)_n- или -(CH₂)_nS(CH₂)_n-, n имеет значение 0, 1, 2 или 3.

WO 2010/043721 (патентный документ 2) раскрывает соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора LSD1:



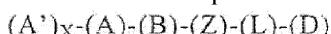
где R¹-R⁵ представляют собой H, галоген и т.п.;

R⁶ представляет собой H или алкил;

R⁷ представляет собой H, алкил или циклоалкил;

R⁸ представляет собой -C(=O)NRxRy или -C(=O)Rz, где Rx и Ry, каждый независимо, представляют собой H, алкил и т.п. и Rz представляет собой H, алcoxси и т.п.

WO 2011/035941 (патентный документ 3) раскрывает соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора LSD1:



I

где (A') представляет собой арил, арилалcoxси, гетероциклик и т.п.;

(A) представляет собой гетероарил или арил;

X имеет значение 0, 1, 2 или 3;

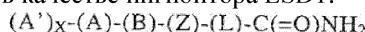
(B) представляет собой циклопропильное кольцо;

(Z) представляет собой -NH-;

(L) представляет собой -CH₂CH₂- и т.п.;

(D) представляет собой -N(R¹)-R², -O-R³ или -S-R³, где R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H, алкил и т.п. и R³ представляет собой H, алкил и т.п.

WO 2011/042217 (патентный документ 4) раскрывает соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора LSD1:



II

где (A') представляет собой арил, арилалcoxси, арилалкил, гетероциклик и т.п.;

(A) представляет собой гетероарил или арил;

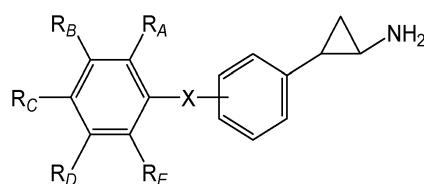
X имеет значение 0, 1, 2 или 3;

(B) представляет собой циклопропильное кольцо;

(Z) представляет собой -NH-;

(L) представляет собой -(CH₂)_mCR¹R²-_{-,} где m имеет значение 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 и R¹ и R², каждый независимо, представляют собой H или C₁₋₇алкил.

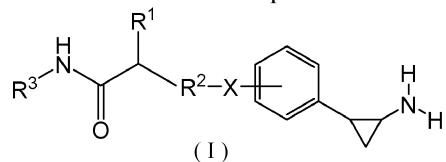
US 2010/0324147 (патентный документ 5) раскрывает соединение следующей формулы или его соль в качестве ингибитора LSD1:

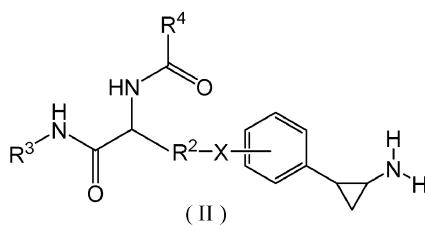


где X представляет собой связь, O, S или NH;

R_A, R_B, R_C, R_D и R_E, каждый независимо, представляют собой H, C₁₋₇алкил и т.п.

WO 2010/143582 (патентный документ 6) раскрывает соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль в качестве ингибитора LSD1:





где R^1 представляет собой H, алкильную группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней, и т.п.;

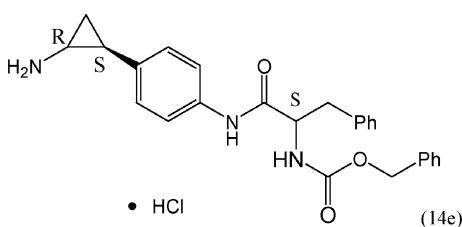
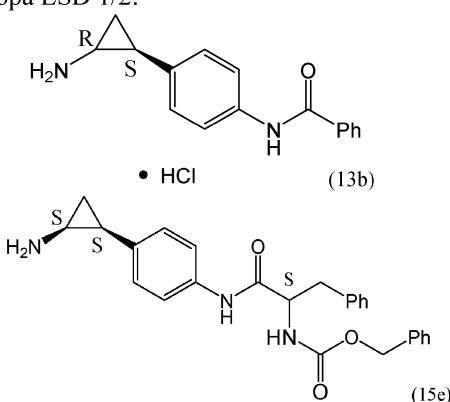
R^2 представляет собой алкиленовую группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней;

R^3 представляет собой алкильную группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней, фенильную группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней, и т.п.;

R^4 представляет собой алкильную группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней, фенильную группу, необязательно содержащую заместитель, присоединенный к ней, и т.п.;

X представляет собой O, NH₂, NHCO, CONH, S или CH₂.

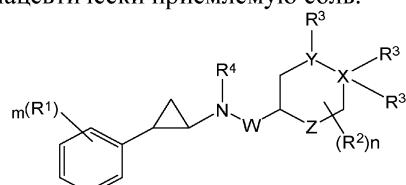
J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (непатентный документ 1) раскрывает соединения следующих формул в качестве ингибитора LSD 1/2:



WO 2012/156531 (патентный документ 7) раскрывает применение ингибитора LSD1 для профилактики или лечения воспалительных заболеваний.

WO 2012/156537 (патентный документ 8) раскрывает применение ингибитора LSD1 для профилактики или лечения тромбоза, тромбообразования или заболеваний системы кровообращения.

WO 2012/135113 (патентный документ 9) раскрывает, в качестве ингибитора LSD1, соединение следующей формулы или его фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, $-NSO_2Me$, NSO_2Ph , арилалкокси, C_{3-7} циклоалкила, $-NC(O)Ra$, 1-метил-1Н-пиразол-4-ила, гидрокси, C_{1-4} алкокси, галогена, амида, амино, замещенного амино и $-C(O)ORa$;

R^2 представляет собой H или COOH;

каждый R^3 независимо выбран из группы, состоящей из арила, гетероарила, H, C_{1-6} алкила, $-SO_2Ra$, $-NC(O)Ra$, $-CH_2C(O)ORa$, $-C(O)ORa$, $-C(O)Ra$, $-C(O)NRaRb$, замещенного амино, амино, мочевины, амида, сульфонамида, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый Ra независимо представляет собой H, фенил, фенилметил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1,2-диметил-1Н-имидазол-4-ил, C_{3-7} циклоалкил, C_{1-6} алкил, C_{1-4} алкокси, C_{1-3} алкиламино или $-NHPh$;

Rb представляет собой H или C₁₋₃алкил или, когда они связаны с одним и тем же атомом, Ra и Rb вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R⁴ представляет собой C₁₋₄алкил, ацил, -C(O)CF₃ или H;

W представляет собой -(CH₂)₁₋₄ или -CH(Rc)(CH₂)₀₋₃, где Rc представляет собой CN или C₁₋₄алкил;

Y представляет собой N или C;

X представляет собой N или C;

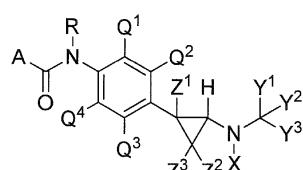
Z представляет собой O или (CH₂)_q, где q имеет значение 0-2, когда q имеет значение 0, Z представляет собой связь;

m имеет значение 0-3;

n имеет значение 0-3;

при условии что, когда Z представляет собой O, Y представляет собой N и X представляет собой C; а также при условии что, когда X представляет собой C, по меньшей мере одна из R³ групп, присоединенных к X, не является H.

WO 2013/022047 (патентный документ 10) раскрывает в качестве ингибитора LSD1 соединение следующей формулы или его соль:



где A представляет собой углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и);

R представляет собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и); или

A и R необязательно связаны друг с другом с образованием кольца, необязательно содержащего заместитель(и);

Q¹, Q², Q³ и Q⁴, каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель;

каждые из Q¹ и Q², и Q³ и Q⁴ необязательно связаны друг с другом с образованием кольца, необязательно содержащего заместитель(и);

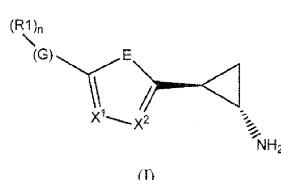
X представляет собой атом водорода, ациклическую углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), или насыщенную циклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и);

Y¹, Y² и Y³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель(и);

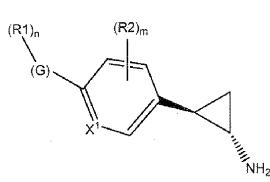
каждые из X и Y¹ и Y² необязательно связаны друг с другом с образованием кольца, необязательно содержащего заместитель(и); и

Z¹, Z² и Z³, каждый независимо, представляют собой атом водорода или заместитель.

WO 2012/013727 (патентный документ 11) раскрывает в качестве ингибитора LSD1 соединение следующей формулы или его соль:



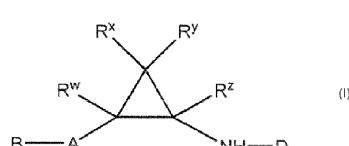
(I)



(II)

где каждый символ имеет значение, определенное в патентном документе 11.

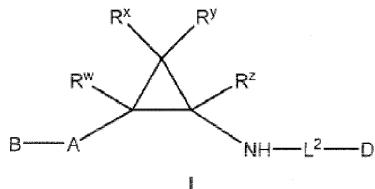
WO 2013/057322 (патентный документ 12) раскрывает в качестве ингибитора LSD, соединение следующей формулы или его соль:



(I)

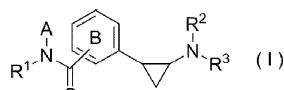
где каждый символ имеет значение, определенное в патентном документе 12.

WO 2013/057320 (патентный документ 13) раскрывает в качестве ингибитора LSD1 соединение следующей формулы или его соль:



где каждый символ имеет значение, определенное в патентном документе 13.

WO 2014/058071 (патентный документ 14) раскрывает в качестве ингибитора LSD1 соединение следующей формулы или его соль:



где каждый символ имеет значение, определенное в патентном документе 14.

The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262 (непатентный документ 2) раскрывает, что снижение метилирования гистона H3K4 и снижение экспрессии Gad1 мРНК наблюдаются в головном мозге пациентов с шизофренией. Кроме того, Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209 (непатентный документ 3) раскрывает, что путь метилирования H3K4 сильно задействован в психических заболеваниях, таких как шизофрения и т.п.

MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311 (непатентный документ 4) раскрывает, что LSD1 представляет собой компонент белкового комплекса, который регулирует транскрипцию бета-глобина и потенциально вовлечен в супрессию транскрипции бета-глобина. Известно, что активация транскрипции бета-глобина является полезной для лечения серповидно-клеточной анемии и бета-талассемии, на основании этого предполагают, что ингибирование LSD1 приводит к дезингибиции транскрипции бета-глобина и обеспечивает эффект лечения.

Перечень документов

Патентные документы.

- Патентный документ 1: WO 2010/084160.
- Патентный документ 2: WO 2010/043721.
- Патентный документ 3: WO 2011/035941.
- Патентный документ 4: WO 2011/042217.
- Патентный документ 5: US 2010/0324147.
- Патентный документ 6: WO 2010/143582.
- Патентный документ 7: WO 2012/156531.
- Патентный документ 8: WO 2012/156537.
- Патентный документ 9: WO 2012/135113.
- Патентный документ 10: WO 2013/022047.
- Патентный документ 11: WO 2012/013727.
- Патентный документ 12: WO 2013/057322.
- Патентный документ 13: WO 2013/057320.
- Патентный документ 14: WO 2014/058071.

Непатентные документы.

- Непатентный документ 1: J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833.
- Непатентный документ 2: The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262.
- Непатентный документ 3: Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209.
- Непатентный документ 4: MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311.

Сущность изобретения

Задачи, решаемые настоящим изобретением

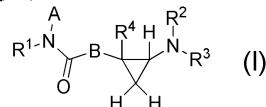
Целью настоящего изобретения является предоставление циклопропанаминового соединения, обладающего превосходным ингибирующим действием в отношении LSD1 и высокой селективностью в отношении LSD1 и полезного в качестве лекарственного средства, такого как профилактическое или терапевтическое средство от рака, шизофрении, расстройств развития, в частности заболеваний с интеллектуальным нарушением (например, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза), нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации (например, дентато-рубро-паллиод-люисовой атрофии) и болезни Гентингтона (хореи Гентингтона)), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости, такой как кокаиновая зависимость, и т.п.

Средства решения задач

Авторы настоящего изобретения провели глубокие исследования в попытке решить указанные выше задачи, и было обнаружено, что соединение, представленное следующей формулой (I), обладает пре-восходным ингибитирующим действием в отношении LSD1 и высокой селективностью в отношении LSD1, что привело к созданию настоящего изобретения.

Соответственно, настоящее изобретение относится к следующему.

[1] Соединение, представленное формулой



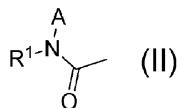
где А представляет собой:

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами), необязательно замещенной атомом(ами) галогена; или

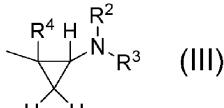
(2) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную атомом(ами) галогена;

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафтилина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(ами) и связывается через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними

с группой, представленной формулой



и группой, представленной формулой



где R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой:

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(b) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами),

(c) тетрагидропиридинильной группы или пиперидинильной группы, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами), необязательно замещенной заместителем(ями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами), и

(d) оксадиазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой;

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из аминогруппы и атома галогена; или

(4) тетрагидропиридинильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(b) C_{1-6} алкилкарбонильной группы и

(c) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы;

R^4 представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[2] Соединение по пункту [1], где А представляет собой:

(1) пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропиридинильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами) (предпочтительно одной или двумя C_{1-6} алкильными группами); или

(2) циклогексильную группу, необязательно замещенную атомом(ами) галогена (предпочтительно одним или двумя атомами галогена);

В представляет собой тиофеновое кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропиридинилметильную группу, циклобутилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиридинильную группу;

R^4 представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[3] Соединение по пункту [1], где А представляет собой пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропиридинильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

В представляет собой тиофеновое кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой циклопропилметильную группу или циклобутильную группу;

R^4 представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

[4] 5-((1R,2R)-2-(Циклопропилметил)амино)циклогексил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

[5] 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

[6] 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

[7] Лекарственное средство, обладающее ингибиторной активностью в отношении LSD1, содержащее соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемую соль.

[8] Лекарственное средство для профилактики или лечения шизофрени, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости, содержащее соединение по пункту [1] или его фармацевтически приемлемую соль.

[9] Применение соединения по пункту [1] или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве в качестве активного ингредиента в профилактике или лечении шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости.

[10] Способ ингибирования LSD1 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по пункту [1] или его фармацевтически приемлемой соли.

[11] Способ профилактики или лечения шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по пункту [1] или его фармацевтически приемлемой соли.

[12] Применение соединения по пункту [1] или его фармацевтически приемлемой соли для получения профилактического или терапевтического средства от шизофрени, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости.

Определение каждого заместителя, используемого в настоящем описании, подробно представлено ниже. Если не указано иное, каждый заместитель имеет следующее определение.

В описании настоящего изобретения примеры "атома галогена" включают фтор, хлор, бром и йод.

В описании настоящего изобретения примеры " C_{1-6} алкильной группы" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C_{1-6} алкильной группы" включают C_{1-6} алкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метил, хлорметил, дифлорметил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-брометил, 2,2,2-трифторметил, тетрафлорметил, пентафторметил, пропил, 2,2-дифлорметил, 3,3,3-трифторметил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторметил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторметил, гексил и 6,6,6-трифторметил.

В описании настоящего изобретения примеры " C_{3-10} циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицик-

ло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C₃₋₁₀циклоалкильной группы" включают C₃₋₁₀циклоалкильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклогексил, 2,3-дифторциклогексил, циклобутил, дифторциклогексил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₆₋₁₄арильной группы" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₁₋₆алкилкарбонильной группы" включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

В описании настоящего изобретения примеры "заместителя" включают атом галогена, необязательно замещенную углеводородную группу и необязательно замещенную аминогруппу.

В описании настоящего изобретения примеры "углеводородной группы" (включая "углеводородную группу" из "необязательно замещенной углеводородной группы") включают C₁₋₆алкильную группу, C₃₋₁₀циклоалкильную группу и C₆₋₁₄арильную группу.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной углеводородной группы" включают углеводородную группу, необязательно содержащую заместитель(и), выбранный из следующей группы заместителей А.

Группа заместителей А:

- (1) атом галогена,
- (2) C₃₋₁₀циклоалкильная группа,
- (3) C₆₋₁₄арильная группа,
- (4) тетрагидропиридинильная группа,
- (5) пиперидинильная группа,
- (6) оксациазолильная группа,
- (7) карбоксигруппа и
- (8) аминогруппа.

Количество вышеуказанных заместителей в "необязательно замещенной углеводородной группе" составляет, например, от 1 до 5, предпочтительно от 1 до 3. Когда количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

А представляет собой:

пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной или двумя C₁₋₆алкильными группами), необязательно замещенной атомом(ами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена); или

(2) C₃₋₁₀циклоалкильную группу (например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную атомом(ами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена).

Более предпочтительно А представляет собой:

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу или тетрагидропиридинильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой), необязательно замещенной атомом(ами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена); или

(2) циклопентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых необязательно замещена атомом(ами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена).

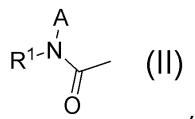
Особенно предпочтительно А представляет собой:

(1) пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропиридинильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой); или

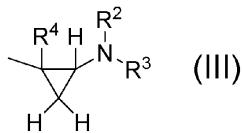
(2) циклопентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых необязательно замещена атомом(ами) галогена (предпочтительно одним или двумя атомами галогена).

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафтилина и 2,3-дигидробензофурана, и кольцо, представленное как кольцо В, является необязательно замещенным C₁₋₆алкильной группой(ами) и связывается через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними

с группой, представленной формулой



и группой, представленной формулой



Количество заместителей, которые В необязательно содержит, составляет, например, от 1 до 3, предпочтительно 1 или 2, более предпочтительно 1. Когда количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

Предпочтительный вариант осуществления В представляет собой тиофен или тиазол, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 (предпочтительно 1) C_{1-6} алкильными группами.

Еще один предпочтительный вариант осуществления В представляет собой тиофен, необязательно замещенный одной C_{1-6} алкильной группой.

Еще один предпочтительный вариант осуществления В представляет собой



где R^7 представляет собой атом водорода или C_{1-6} алкильную группу.

R^3 предпочтительно представляет собой:

(1) атом водорода;

(2) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(b) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами),

(c) тетрагидропиридинильной группы или пиперидинильной группы, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами), необязательно замещенной заместителем(ями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами), и

(d) оксадиазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой;

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из аминогруппы и атома галогена; или

(4) тетрагидропиридинильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

(b) C_{1-6} алкилкарбонильной группы и

(c) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы.

R^3 более предпочтительно представляет собой:

(1) атом водорода,

(2) C_{1-6} алкильную группу, замещенную одной C_{3-10} циклоалкильной группой (например, циклопропилметильной группой),

(3) C_{1-6} алкильную группу, замещенную одной 4-6-членной неароматической гетероциклической группой (предпочтительно 4-6-членной неароматической гетероциклической группой, содержащей в качестве образующего кольца атома, помимо атомов углерода, 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, тетрагидропиридинилметильную группу),

(4) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклобутильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную одной аминогруппой, или

(5) тетрагидропиридинильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых является необязательно замещенной одним заместителем, выбранным из (a) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропильной группы).

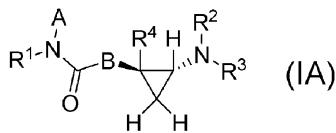
R^3 более предпочтительно представляет собой атом водорода, циклопропилметильную группу, тетрагидропиридинилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиридинильную группу.

R^3 особенно предпочтительно представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропиридинилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиридинильную группу.

В формуле (I) относительная конфигурация заместителя, представленного формулой $(\text{R}^1)(\text{A})\text{N}-\text{CO}-\text{B}-$, и заместителя, представленного формулой $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$, циклопропанового кольца представляет собой цис или транс, предпочтительно транс.

Соединение формулы (I), имеющее предпочтительную относительную конфигурацию, представлено следующей формулой (IA).

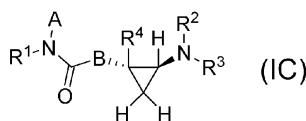
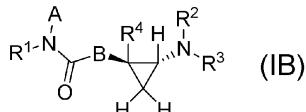
Относительная конфигурация



где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное выше.

Соединение (I) охватывает соединение, имеющее абсолютную конфигурацию, представленную следующей формулой (IB) или (IC), и их смесь в любом соотношении.

Абсолютная конфигурация



где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное выше.

Предпочтительные примеры соединения (I) включают следующие соединения.

Соединение А.

Соединение (I), где

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, и указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₆алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой);

А представляет собой:

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропириазильную группу или оксазолильную группу, необязательно замещенную C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной или двумя C₁₋₆алкильными группами), необязательно замещенной атомом(ами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

(2) C₃₋₁₀циклоалкильную группу (например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную атомом(ами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой:

(1) атом водорода,

(2) C₁₋₆алкильную группу, замещенную одной C₃₋₁₀циклоалкильной группой (например, циклопропилметильной группой),

(3) C₁₋₆алкильную группу, замещенную одной тетрагидропириазильной группой или пиперидинильной группой (например, тетрагидропириазилметильную группу),

(4) C₃₋₁₀циклоалкильную группу (например, циклобутильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную одной аминогруппой, или

(5) тетрагидропириазильную группу или пиперидинильную группу, необязательно замещенную одним заместителем, выбранным из (a) C₃₋₁₀циклоалкильной группы (например, циклопропильной группы);

R⁴ представляет собой атом водорода.

Соединение В.

Соединение (I), где

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой);

А представляет собой:

(1) пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропириазильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой), или

(2) циклопентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых необязательно замещена атомом(ами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой атом водорода, циклопропилметильную группу, тетрагидропириазилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропириазильную группу;

R⁴ представляет собой атом водорода.

Соединение С.

Соединение (I), где

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена и тиазола, и указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой);

А представляет собой:

(1) пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами) (предпочтительно одной C₁₋₆алкильной группой), или

(2) циклопентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых необязательно замещена атомом(ами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

R¹ представляет собой атом водорода;

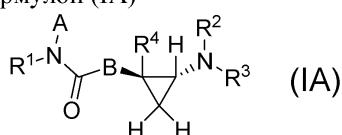
R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу;

R⁴ представляет собой атом водорода.

Соединение D.

Соединение, представленное формулой (IA)

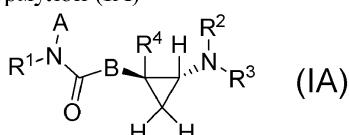


где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное для соединения А, и пространственная конфигурация показывает относительную конфигурацию,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение E.

Соединение, представленное формулой (IA)

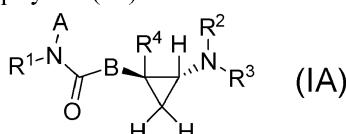


где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное для соединения В, и пространственная конфигурация показывает относительную конфигурацию,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение F.

Соединение, представленное формулой (IA)



где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное для соединения С, и пространственная конфигурация показывает относительную конфигурацию,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соль соединения (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль. Примеры такой соли включают соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами и соли с основными или кислотными аминокислотами.

Предпочтительные примеры солей с неорганическими основаниями включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия, соли калия и т.п.; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция, соли магния и т.п.; соли алюминия и соли аммония.

Предпочтительные примеры солей с органическими основаниями включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, николином, этианоламином, диэтаноламином, триэтаноламином, дициклогексиламином, N,N-дibenзилэтилендиамином и т.п.

Предпочтительные примеры солей с неорганическими кислотами включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.

Предпочтительные примеры солей с органическими кислотами включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п.

Предпочтительные примеры солей с основными аминокислотами включают соли с аргинином, лизином, орнитином и т.п.

Предпочтительные примеры солей с кислотными аминокислотами включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т.п.

Соль соединения (I) предпочтительно представляет собой соль с неорганической кислотой (предпочтительно хлористоводородной кислотой) или органической кислотой (предпочтительно трифторуксусной кислотой).

Когда соединение (I) включает изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, региоизомеры, ротамеры, геометрические изомеры и т.п., один из таких изомеров и смесь также охватываются соединением (I).

Соединение (I) или его пролекарство (далее в настоящем описании иногда просто указано как соединение по настоящему изобретению) имеет низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, карциногенность), и его можно использовать как таковое или в виде фармацевтической композиции (в описании настоящего изобретения иногда сокращенно указывается как "лекарственное средство по настоящему изобретению") после смешивания с фармакологически приемлемым носителем и т.д. для млекопитающих (например, человека, мыши, крысы, кролика, собаки, кошки, коровы, лошади, свиньи, обезьяны) в качестве средств для профилактики или лечения различных заболеваний, указанных ниже.

В качестве фармацевтически приемлемого носителя в настоящем изобретении используют традиционные органические или неорганические вещества-носители в качестве исходных веществ для композиций. Носители добавляют в виде наполнителей, смазывающих веществ, связующих и разрыхлителей в твердых композициях; и в виде растворителей, солюбилизирующих веществ, суспенсирующих веществ, изотонических агентов, буферных агентов, смягчающих веществ и т.д. в жидких композициях. Если желательно, можно использовать применяемые в составах добавки, такие как консерванты, антиоксиданты, красители, подсластители и т.д.

Предпочтительными примерами наполнителей являются следующие: лактоза, сахароза, D-маннит, D-сорбит, крахмал, α -крахмал, декстрин, кристаллическая целлюлоза, низко-замещенная гидроксипропилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, аравийская камедь, пуллулан, светлая безводная кремневая кислота, синтетический алюмосиликат и метасиликат алюминат магния.

Предпочтительные примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк, коллоидный диоксид кремния и т.п.

Предпочтительными примерами связующих являются следующие: α -крахмал, сахароза, желатин, аравийская камедь, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, кристаллическая целлюлоза, сахароза, D-маннит, трегалоза, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон.

Предпочтительными примерами разрыхлителей являются следующие: лактоза, сахароза, крахмал, карбоксиметилцеллюлоза, кальций карбоксиметилцеллюлоза, кроскармелоза натрия, натрий карбоксиметилкрахмал, легкая безводная кремневая кислота и низко-замещенная гидроксипропилцеллюлоза.

Предпочтительными примерами растворителей являются следующие: вода для инъекций, физиологический солевой раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и масло семян хлопчатника.

Предпочтительными примерами солюбилизирующих веществ являются следующие: полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалоза, бензилбензоат, этанол, трис-аминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспенсирующих веществ включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, бензалконийхlorид, бензетонийхlorид, глицеринмоностеарат и т.п.; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиксиметилцеллюлоза, гидроксизтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и т.п.; полисорбаты и поликоксиэтилен гидрированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры изотонических агентов включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

Предпочтительные примеры буферного агента включают буферные растворы, такие как фосфаты, ацетаты, карбонаты и цитраты.

Предпочтительные примеры смягчающего вещества включают бензиловый спирт.

Предпочтительные примеры консерванта включают π -гидроксибензоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроацетовую кислоту и сорбиновую кислоту.

Предпочтительные примеры антиоксидантов включают сульфиты и аскорбаты.

Предпочтительные примеры красителей включают водорастворимые пищевые красители (например, пищевые красители, такие как Пищевой Красный № 2 и № 3, Пищевой Желтый № 4 и № 5, Пищевой Синий № 1 и 2 и т.д.); нерастворимые в воде лакообразующие красители (например, алюминиевые

соли указанных выше водорастворимых пищевых красителей) и природные красители (например, β -каротин, хлорофилл, оксид железа красный).

Предпочтительные примеры подсластителей включают натрий сахарин, дикалий глицирризинат, аспартам и стевию.

Примеры лекарственной формы для лекарственного средства по настоящему изобретению включают пероральные препараты, такие как таблетка (включая сублингвальную таблетку, разлагающуюся в полости рта таблетку), капсула (включая мягкую капсулу, микрокапсулу), гранула, порошок, пастилка, сироп, эмульсия, суспензия и т.п.; и парентеральные препараты, такие как препарат для инъекций (например, подкожной инъекции, внутривенной инъекции, внутримышечной инъекции, внутрибрюшинной инъекции, капельной инфузии), препарат для наружного применения (например, кожный препарат, мазь), суппозиторий (например, ректальный суппозиторий, вагинальный суппозиторий), пеллета, назальный препарат, препарат для введения в легкие (средство для ингаляции), глазные капли и т.п., которые соответственно можно безопасным образом вводить перорально или парентерально.

Эти препараты могут представлять собой препарат контролируемого высвобождения (например, микрокапсула с замедленным высвобождением), такой как препарат быстрого высвобождения, препарат замедленного высвобождения и т.п.

Лекарственное средство по настоящему изобретению можно получить традиционными способами, используемыми в области фармацевтического формирования, например способами, перечисленными в Фармакопее Японии, и т.п.

Количество соединения по настоящему изобретению в лекарственном средстве по настоящему изобретению варьируется в зависимости от лекарственных форм, доз соединения по настоящему изобретению и т.п. Например, оно составляет приблизительно от 0,1 до 100 мас.%.

Соединение по настоящему изобретению обладает превосходным ингибирующим действием в отношении LSD1, и его можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства от различных заболеваний млекопитающих (например, человека, мыши, крысы, кролика, собаки, кошки, коровы, лошади, свиньи, обезьяны). Кроме того, поскольку соединение по настоящему изобретению демонстрирует низкую активность ингибиции моноаминооксидазы А (MAO-A) и моноаминооксидазы В (MAO-B) и высокую селективность в отношении LSD1, оно вызывает меньше побочных эффектов.

Кроме того, ожидают, что соединение по настоящему изобретению будет демонстрировать, после переноса в головной мозг, супрессию снижения метилирования гистона H3K4 и супрессию снижения уровня экспрессии Gad1 мРНК в результате ингибиции LSD1. Как результат, оно также является полезным в качестве лекарственного средства на основании его превосходных действий, таких как нейрональная функция, повышение нейрональной пластичности, промотирование нейрогенеза и промотирование продукции BDNF.

Кроме того, соединение по настоящему изобретению может, после переноса в головной мозг, осуществлять супрессию снижения метилирования гистона H3K9 в результате ингибиции LSD1. Как результат, оно является эффективным для лечения некоторых заболеваний, ассоциированных со снижением метилирования H3K9.

Известно, что уровни H3K4me2, который представляет собой субстрат для LSD1, и улучшение памяти взаимосвязаны (Nature 2007, Vol. 447, page 175), и соединение по настоящему изобретению, обладающее превосходным ингибирующим действием в отношении LSD1, также можно использовать в качестве средства для профилактики или лечения нейродегенеративных заболеваний.

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний центральной нервной системы. Оно является полезным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний, таких как:

(1) психиатрические заболевания [например, депрессия, большая депрессия, биполярная депрессия, дистимическое расстройство, эмоциональное расстройство (сезонное аффективное расстройство и т.п.), рекуррентная депрессия, послеродовая депрессия, стрессовое расстройство, депрессивный симптом, маниакальный синдром, тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожный синдром, аффективное расстройство, паническое расстройство, фобия, социальная фобия, социальное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, синдром посттравматического стресса, посттравматическое стрессовое расстройство, синдром Туретта, нарушение адаптации, биполярное расстройство, невроз, шизофрения (например, позитивные симптомы, негативные симптомы, когнитивное нарушение), синдром хронической усталости, невроз тревоги, компульсивный невроз, паническое расстройство, симптом тревожного расстройства, тревожное психическое состояние, эмоциональное расстройство, циклоритмия, нервная возбудимость, слабость, синдром зависимости, низкое сексуальное влечение, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), большой депрессивный эпизод с психотическими симптомами, рефрактерная большая депрессия, резистентная к лечению депрессия];

(2) нейродегенеративные заболевания [например, болезнь Альцгеймера, старческая деменция альцгеймеровского типа, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона), мультиинфарктная деменция, фронтотемпоральная деменция, фронтотемпоральная деменция с паркинсонизмом, прогрессирующий супрануклеарный паралич, синдром Пика, синдром Ниманна-Пика, кортико базальная дегенера-

ция, сосудистая деменция, постэнцефалитический паркинсонизм, деменция с тельцами Льюи, ВИЧ деменция, амиотрофический боковой склероз (ALS), заболевание двигательных нейронов (MND), болезнь Крейтцфельдта-Якоба или прионовое заболевание, церебральный паралич, прогрессирующий супрануклеарный паралич, рассеянный склероз, спиноцеребеллярная дегенерация (например, дентато-рубро-паллидо-люисовая атрофия);

(3) расстройства развития, в частности, заболевания с интеллектуальным нарушением (например, расстройства аутистического спектра, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабуки, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Клифстра, нейрофиброматоз 1 типа, синдром Нунан, туберозный склероз);

(4) возрастные нарушения познавательной способности и памяти [например, возрастные нарушения памяти, старческая деменция];

(5) расстройства сна [например, эндогенные расстройства сна (например, психофизиологическая бессонница и т.п.), расстройство сна, вызванное внешними факторами, расстройства циркадного ритма (например, синдром смены часовых поясов (расстройство суточного ритма организма), расстройство сна при посменной работе, нерегулярный режим сна-бодрствования, синдром отсроченного наступления фазы сна, синдром фазового опережения сна, не 24-часовой режим сна-бодрствования и т.п.), парасомния, расстройства сна, связанные с внутренним медицинским или психиатрическим расстройством (например, хроническим обструктивным легочным заболеванием, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, цереброваскулярной деменцией, шизофренией, депрессией, неврозом тревоги), бессонница, вызванная стрессом, бессонница, бессонница, вызванная неврозом, синдром апноэ во сне];

(6) респираторная депрессия, вызванная анестетиками, травматическим заболеванием или нейродегенеративным заболеванием и т.п.;

(7) эпилепсия (например, синдром Драве), травматическое поражение головного мозга, церебральная апоплексия, невротическая анорексия, расстройство пищевого поведения, первая анорексия, булимия, другое расстройство пищевого поведения, алкогольная зависимость, пристрастие к алкоголю, алкогольная амнезия, алкогольная паранойя, предпочтение к алкоголю, симптом отмены алкоголя, алкогольный психоз, алкогольная интоксикация, алкогольный бред ревности, алкогольный маниакальный синдром, связанное с алкоголизмом психиатрическое расстройство, алкогольный психоз, лекарственная зависимость, лекарственная интоксикация, фармакофилия, фармакофобия, фармакомания, синдром отмены лекарственного средства, мигрень, вызванная стрессом головная боль, кататоническая головная боль, диабетическая невропатия, ожирение, диабет, мышечный спазм, болезнь Ментьера, автономная атаксия, алопеция, глаукома, потеря слуха, гипертензия, сердечное заболевание, тахикардия, застойная сердечная недостаточность, гипервентиляция, бронхиальная астма, апноэ, синдром внезапной смерти внешне здорового младенца, воспалительное заболевание, аллергическое заболевание, импотенция, климактерическое расстройство, бесплодие, рак, синдром иммунодефицита, вызванный ВИЧ инфекцией, синдром иммунодефицита, вызванный стрессом, цереброспинальный менингит, акромегалия, недержание, метаболический синдром, остеопороз, пептическая язва, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, вызванное стрессом желудочно-кишечное расстройство, вызванная стрессом рвота, вызванная стрессом язва, диарея, запор, послеоперационная кишечная непроходимость и т.п.

Соединение по настоящему изобретению является особенно полезным в качестве средства для профилактики или лечения заболеваний, таких как шизофрения, расстройства развития, в частности, заболевания с интеллектуальным нарушением (например, расстройства аутистического спектра, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабуки, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Клифстра, нейрофиброматоз 1 типа, синдром Нунан, туберозный склероз), нейродегенеративные заболевания (например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, спиноцеребеллярная дегенерация (например, дентато-рубро-паллидо-люисовая атрофия) и болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона)), эпилепсия (например, синдром Драве) или лекарственная зависимость и т.п.

Поскольку соединение по настоящему изобретению обладает превосходной ингибиторной активностью в отношении LSD1, ожидают, что оно покажет превосходные эффекты лечения указанных выше заболеваний.

Режим дозирования соединения по настоящему изобретению варьируется в зависимости от субъектов, которым нужно вводить соединение, путей введения, заболеваний, являющихся целью лечения, симптомов и т.п. Например, для перорального введения взрослым пациентам, страдающим раком, как правило, разовая доза составляет от около 0,01 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,1 до 50 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,5 до 20 мг/кг массы тела, и эту дозу предпочтительно вводят от 1 до 3 раз в день.

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с лекарственным средством, таким как химиотерапевтическое средство, иммунотерапевтическое средство, лекарственное средство, ингибирующее действия фактора клеточного роста и его рецептора (далее в настоящем описании указывается как сопутствующее лекарственное средство).

Путем сочетания соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства может достигаться превосходный эффект, например:

(1) дозу можно уменьшить по сравнению с введением только соединения по настоящему изобретению или сопутствующего лекарственного средства;

(2) лекарственное средство для использования в сочетании с соединением по настоящему изобретению можно выбрать в соответствии с состоянием пациентов (легкая форма болезни, тяжелая форма болезни и т.п.);

(3) можно установить более длительный период лечения путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего другое действие и механизм, отличные от соединения по настоящему изобретению;

(4) продолжительный эффект лечения можно рассчитать путем выбора сопутствующего лекарственного средства, имеющего другое действие и механизм, отличные от соединения по настоящему изобретению;

(5) синергический эффект можно получить при использовании в комбинации соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства и т.п.

Далее в настоящем документе соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, используемые в комбинации, называются "комбинированное средство по настоящему изобретению".

При использовании комбинированного средства по настоящему изобретению время введения соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства не ограничивается, и соединение по настоящему изобретению или включающую его фармацевтическую композицию и сопутствующее лекарственное средство или включающую его фармацевтическую композицию можно вводить субъекту одновременно или можно вводить в разное время. Дозу сопутствующего лекарственного средства можно определить в соответствии с клинически используемой дозой и можно соответствующим образом выбрать в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, пути введения, заболевания, используемой комбинации и т.п.

Способ введения комбинированного средства по настоящему изобретению конкретно не ограничивается, и достаточно, когда соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство комбинируют при введении. Примеры такого способа введения включают следующие способы:

(1) введение одного препарата, полученного путем одновременной переработки соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства;

(2) одновременное введение двух типов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения;

(3) введение двух типов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, одним и тем же путем введения чередующимся образом;

(4) одновременное введение двух типов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, разными путями введения;

(5) введение двух типов препаратов соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства, которые были получены отдельно, разными путями введения чередующимся образом (например, введение сначала соединения по настоящему изобретению и затем сопутствующего лекарственного средства или в обратном порядке) и т.п.

Дозу сопутствующего лекарственного средства можно определить подходящим образом на основании дозы, используемой в клинических условиях. Смешиваемое соотношение соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства можно определить подходящим образом в зависимости от субъекта, подлежащего лечению, пути введения, заболевания, являющегося объектом лечения, используемой комбинации и т.п.

Например, содержание соединения по настоящему изобретению в комбинированном средстве по настоящему изобретению варьируется в зависимости от формы препарата и обычно составляет от около 0,01 до около 100 мас.%, предпочтительно от около 0,1 до около 50 мас.%, более предпочтительно от около 0,5 до около 20 мас.% в расчете на массу препарата.

Содержание сопутствующего лекарственного средства в комбинированном средстве по настоящему изобретению варьируется в зависимости от формы препарата и обычно составляет от около 0,01 до около 100 мас.%, предпочтительно от около 0,1 до около 50 мас.%, более предпочтительно от около 0,5 до около 20 мас.% в расчете на массу препарата.

Содержание добавок, таких как носитель и т.п., в комбинированном средстве по настоящему изобретению варьируется в зависимости от формы препарата и обычно составляет от около 1 до около 99,99 мас.%, предпочтительно от около 10 до около 90 мас.% в расчете на массу препарата.

Когда соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство сформулированы в отдельные препараты, их содержание в препаратах аналогично указанному выше.

Примеры химиотерапевтического средства включают алкилирующие средства (например, хлорметин, хлорметин-N-оксида гидрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфан тозилат, бусульфан, нимустин гидрохлорид, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, эстрамустин натрий фосфат, триэтиленмелиамин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглущид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, алтретамин, амбамустин, дигроспидиум гидрохлорид, фотемустин, преднимустин, пумитепа, рибомустин, темозоломид, треосульфан, трофосфамид, зиностатин стималамер, азоцелезин, цистемустин, бицелезин), метаболические антагонисты (например, меркаптопурин, 6-меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин окфосфат, анцитабин гидрохлорид, 5-FU лекарственное средство (например, фторурацил, тегафур, UFT, доксифлуридин, кармофур, галлоцитабин, эмитефур, капецитабин), аминоптерин, нелзарабин, лейковорин кальций, таблоид, бутоцин, фолинат кальций, левофолинат кальций, кладрибин, эмитефур, флуадарабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксиридин, митогуазон, тиазофурин, амбамустин, бендамустин), противоопухолевые антибиотики (например, актиномицин D, актиномицин C, митомицин C, хромомицин A3, блеомицин гидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид, акарубицин гидрохлорид, пираубицин гидрохлорид, эпирубицин гидрохлорид, неокарциностатин, митрамицин, саркомицин, карцинофилин, митотан, зорубицин гидрохлорид, митоксанtron гидрохлорид, идарубицин гидрохлорид) и противоопухолевые средства растительного происхождения (например, этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристин сульфат, виндезин сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, винорелбин).

Примеры иммунотерапевтического средства включают пицибанил, крестин, шизофиллан, лентинан, убенимекс, интерферон, интерлейкин, макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, лимфотоксин, BCG вакцину, *cogupnebacterium ravigutum*, левамизол, полисахарид K, прокодазол и анти-CTLA4 антитело.

Примеры "лекарственного средства, ингибирующего действия фактора клеточного роста и его рецептора" включают анти-VEGF антитело (например, Бевацизумаб), анти-HER² антитело (например, Трастузумаб, Пертузумаб), анти-EGFR антитело (например, Цутуксимаб, Панитумумаб, Матузумаб, Нимотузумаб), анти-VEGFR антитело, анти-HGF антитело, Иматиниб мезилат, Эрлотиниб, Гефитиниб, Сорafenиб, Сунитиниб, Дазатиниб, Лапатиниб, Валатиниб, 4-(4-фтор-2-метил-1Н-индол-5-илокси)-6-метокси-7-[3-(1-пирролидинил)пропокси]хиназолин (AZD-2171), Лестауртиниб, Пазопаниб, Канертиниб, Тандутиниб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-пирролидинил)бутил]уреидо]изотиазол-4-карбоксамид (CP-547632), Акситиниб, N-(3,3-диметил-2,3-дигидро-1Н-индол-6-ил)-2-(пиридин-4-илметиламино)пиридин-3-карбоксамид (AMG-706), Нилотиниб, 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-амин (AEE-788), Вандетаниб, Темсиролимус, Эверолимус, Энзастаурин, N-[4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-(3-метил-1Н-пиразол-5-иламино)пиридин-2-илсульфанил]фенил]циклопропанкарбоксамид (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфенил)карбамоилметил]-1Н-пиразол-3-иламино]хиназолин-7-илокси]пропил]-N-этиламино]-этилфосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5Н-пириимило[5,4-d][2]бензазепин-2-иламино]-бензойную кислоту (MLN-8054), N-[2-метокси-5-[E]-2-(2,4,6-триметоксифенил)винилсульфонилметил]-фенил]глицин натриевую соль (ON-1910Na), 4-[8-цикlopентил-7(R)-этил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагидроптеридин-2-иламино]-3-метокси-N-(1-метилпиперидин-4-ил)бензамид (BI-2536), 2-гидроксиэтиловый эфир 5-(4-бром-2-хлорфениламино)-4-фтор-1-метил-1Н-бензимидазол-6-карбогидроксамовой кислоты (AZD-6244), N-[2(R),3-дигидрохуаропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамид (PD-0325901) и эферолимус (RAD001).

Примеры сопутствующего лекарственного средства для лечения заболеваний центральной нервной системы включают следующие: бензодиазепин (хлордиазепоксид, диазепам, калий хлоразепат, лоразепам, клоназепам, алпразолам и т.д.), ингибитор кальциевых каналов L-типа (прегабалин и т.д.), трициклический или тетрациклический антидепрессант (имипрамина гидрохлорид, амитриптилин гидрохлорид, дезипрамина гидрохлорид, кломипрамина гидрохлорид и т.д.), селективный ингибитор обратного захвата серотонина (флуоксамин малеат, флуоксетин гидрохлорид, циталопрам гидробромид, сертрапалин гидрохлорид, пароксетин гидрохлорид, эсциталопрам оксалат и т.д.), ингибитор обратного захвата серотонина-норадреналина (венлафаксин гидрохлорид, дулоксетин гидрохлорид, десвенлафаксин гидрохлорид и т.д.), ингибитор обратного захвата норадреналина (ребоксетин мезилат и т.д.), мirtазапин, тразодон гидрохлорид, нефазодон гидрохлорид, бупропион гидрохлорид, сетиптилин малеат, агонист 5-HT_{1A}, (буспирон гидрохлорид, тандоспирон цитрат, осемозотан гидрохлорид и т.д.), антагонист 5-HT₃ (циамемазин и т.д.), не-кардиоселективный β-блокатор (пропранолол гидрохлорид, оксипренолол гидрохлорид и т.д.), антагонист гистамина H₁ (гидроксизин гидрохлорид и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для лечения шизофрении (хлорпромазин, галоперидол, супирид, клозапин, трифлуоперазин гидрохлорид, флуеназин гидрохлорид, оланzapин, кветиапин фумарат, рисперидон, арипипразол и т.д.), антагонист CRF, другое лекарственное средство от беспокойства (мепробамат и т.д.), антагонист тахикинина (МК-869, саредутант и т.д.), лекарственное средство, которое действует на метаботропный

рецептор глутамата, антагонист ССК, антагонист $\beta 3$ адреналина (амибегрон гидрохлорид и т.д.), ингибитор GAT-1 (тиагабин гидрохлорид и т.д.), ингибитор кальциевых каналов N-типа, ингибитор карбоангидразы II, агонист NMDA глицинового рецептора, антагонист NMDA (мемантин и т.д.), агонист периферийного бензодиазепинового рецептора, антагонист вазопрессина, антагонист вазопрессина V1b, антагонист вазопрессина V1a, ингибитор фосфодиэстеразы, опиоидный антагонист, опиоидный агонист, уридин, агонист рецептора никотиновой кислоты, тиреоидный гормон (T3, T4), TSH, TRH (Гиртонин, Цередист), ингибитор МАО (фенэзин сульфат, транилципромин сульфат, моклобемид и т.д.), антагонист 5-HT_{2A}, обратный агонист 5-HT_{2A}, ингибитор СОМТ (энтакапон и т.д.), лекарственное средство для лечения биполярного расстройства (карбонат лития, валпроат натрия, ламотригин, рилузол, фелбамат и т.д.), антагонист каннабиноидного CB1 рецептора (римонабант и т.д.), ингибитор FAAH, ингибитор натриевых каналов, анти-ADHD лекарственное средство (метилфенидат гидрохлорид, метамфетамина гидрохлорид и т.д.), лекарственное средство для лечения алкогольной зависимости, лекарственное средство для лечения аутизма, лекарственное средство для лечения синдрома хронической усталости, лекарственное средство для лечения спазма, лекарственное средство для лечения синдрома фибромиалгии, лекарственное средство для лечения головной боли, лекарственное средство от бессонницы (этизолам, зопиклон, триазолам, золпидем, рамелтеон, индиплон и т.д.), лекарственное средство для отказа от курения, лекарственное средство для лечения тяжелой миастении, лекарственное средство для лечения церебрального инфаркта, лекарственное средство для лечения маниакального синдрома, лекарственное средство для лечения гиперсомнии, лекарственное средство для лечения боли, лекарственное средство для лечения дистимии, лекарственное средство для лечения автономной атаксии, лекарственное средство для лечения мужской и женской сексуальной дисфункции, лекарственное средство для лечения мигрени, лекарственное средство для лечения патологических игроков от игромании, лекарственное средство для лечения синдрома беспокойных ног, лекарственное средство для лечения зависимости от психоактивных веществ (варениклин и т.д.), лекарственное средство для лечения связанного с употреблением алкоголя синдрома, лекарственное средство для лечения синдрома раздраженной толстой кишки, лекарственное средство для лечения болезни Альцгеймера (донепезил, галантамин, мемантин и т.д.), лекарственное средство для лечения болезни Паркинсона, лекарственное средство для лечения болезни Гентингтона (хорея Гентингтона), лекарственное средство для лечения ALS (рилузол и т.д., нейротрофический фактор и т.д.), антиэпилептическое лекарственное средство (фенобарбитал, фенитоин, валпроевая кислота, клоназепам, топирамат, габапентин, фенобарбитал этосуксимид и т.д.), лекарственное средство для лечения нарушения уровня липидов, такое как холестерин-снижающее лекарственное средство (из серии статинов (правастатин натрий, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т.д.), фибрат (клофибрат и т.д.), ингибитор скваленсинтетазы), лекарственное средство для лечения аномального поведения или средство для подавления дромомании, связанной с деменцией (седативные средства, средство от тревоги и т.д.), ингибитор апоптоза, лекарственное средство от ожирения, лекарственное средство от диабета, лекарственное средство от гипертензии, лекарственное средство от гипотензии, лекарственное средство от ревматизма (DMARD), пртивораковое средство, лекарственное средство для паратиреоида (РТН), антагонист кальциевых рецепторов, половой гормон или его производное (прогестерон, эстрадиол, эстрадиол бензоат и т.д.), промотор дифференциации нейронов, промотор регенерации нервов, нестериоидное противовоспалительное лекарственное средство (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибuproфен, целеоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.д.), стероид (дексаметазон, кортизон ацетат и т.д.), антицитокиновое лекарственное средство (ингибитор TNF, ингибитор МАР киназы и т.д.), лекарственные средства на основе антител, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, лекарственные средства на основе антамеров и т.п.

Указанное выше сопутствующее лекарственное средство можно использовать в комбинации, включающей два или более типа при подходящем соотношении.

Когда соединение по настоящему изобретению используют в комбинации с сопутствующим лекарственным средством, соответствующие дозы можно уменьшить в допустимых интервалах, принимая во внимание противоположные эффекты соответствующих лекарственных средств. Как результат, можно надежным образом предотвратить противоположный эффект, вызываемый этими средствами.

Соединение по настоящему изобретению также можно использовать в комбинации с нелекарственной терапией. Конкретные примеры нелекарственной терапии включают (1) операцию; (2) гипертензивную химическую терапию с использованием ангиотензина II и т.п.; (3) генную терапию; (4) гипертермическую терапию; (5) криотерапию; (6) метод лазерной абляции; (7) лучевую терапию и (8) иммунотерапию.

Способ получения

Способ получения соединения по настоящему изобретению объясняется ниже. Специалисты в данной области смогут получить соединение (I) в соответствии со способами, показанными на каждой стадии следующих способов получения и примеров, или аналогичным способом.

Каждое из исходных веществ и реагентов, используемых на каждой стадии следующих способов получения, а также каждое из полученных соединений могут образовывать соль. Примеры такой соли включают соли, подобные солям указанных выше соединений по настоящему изобретению и т.п.

Когда получаемое на каждой стадии соединение представляет собой свободное соединение, оно может быть преобразовано в желаемую соль способом, известным *per se*. Наоборот, когда получаемое на каждой стадии соединение представляет собой соль, оно может быть преобразовано в свободную форму или другой желаемый вид соли способом, известным *per se*.

Хотя соединения, полученные на каждой стадии, можно непосредственно использовать для следующей реакции в виде реакционной смеси или в виде неочищенного продукта, полученное на каждой стадии соединение может быть выделено и/или очищено из реакционной смеси в соответствии с традиционным способом с использованием методов разделения, таких как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция растворителем, фракционирование, хроматография и т.п.

Когда соединение, используемое в качестве исходного вещества или реагента для каждой из стадий, является коммерчески доступным, такой коммерчески доступный продукт можно использовать непосредственно.

В реакции каждой стадии, хотя время реакции варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, оно, как правило, составляет от 1 мин до 72 ч, предпочтительно от 10 мин до 8 ч.

В реакции каждой стадии, хотя температура реакции варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, она, как правило, находится в пределах от -78 до 300°C, предпочтительно от -78 до 150°C.

В реакции каждой стадии, хотя давление варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, оно, как правило, находится в пределах от 1 до 20 атм, предпочтительно от 1 до 3 атм.

В реакции любой стадии иногда используют микроволновые синтезаторы, такие как Initiator, изготавльатель Biotage и т.п.

Хотя температура реакции варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, она, как правило, находится в пределах от комнатной температуры до 300°C, предпочтительно от 50 до 250°C. Хотя время реакции варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, оно, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 1 мин до 8 ч.

В реакции каждой стадии, если конкретно не указано, реагенты используют в количестве от 0,5 до 20 экв., предпочтительно от 0,8 до 5 экв. относительно субстрата. Когда реагент используют в качестве катализатора, такой реагент используют в количестве от 0,001 до 1 экв., предпочтительно от 0,01 до 0,2 экв. относительно субстрата. Когда реагент также используют в качестве растворителя для реакции, такой реагент используют в количестве, определенном для растворителя.

В реакции каждой стадии, если конкретно не указано, реакцию осуществляют без растворителя или путем растворения или суспензирования исходного вещества в подходящем растворителе. Конкретные примеры растворителя включают растворители, описанные в примерах, и следующие растворители:

спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т.п.;
 простые эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п.;
 ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксиол и т.п.;
 насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п.;
 амиды: N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон и т.п.;
 галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и т.п.;
 нитрилы: ацетонитрил и т.п.;
 сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п.;
 ароматические органические основания: пиридин и т.п.;
 ангидриды кислот: уксусный ангидрид и т.п.;
 органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;
 неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота и т.п.;
 сложные эфиры: этилацетат и т.п.;
 кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.;
 вода.

Два или более вида указанных выше растворителей можно смешивать и использовать в подходящих соотношениях.

Когда используют основание в реакции любой стадии, используют, например, основания, указанные ниже, или основания, описанные в примерах:

неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, гидроксид лития и т.п.;
 основные соли: карбонат натрия, карбонат кальция, гидрокарбонат натрия и т.п.;
 органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,8-диазабицикло[5.4.0]-7-ундцен, имидазол, пиперидин и т.п.;
 алкооксиды металлов: этоксид натрия, трет-бutoксид калия и т.п.;
 гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т.п.; органические литиевые соединения: н-бутиллитий и т.п.

Когда используют кислоту или кислотный катализатор в реакции любой стадии, используют, например, кислоты или кислотные катализаторы, показанные ниже или описанные в примерах:

неорганические кислоты: хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

органические кислоты: уксусная кислота, трифтруксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.;

кислоты Льюиса: комплекс трифтогид бора-диэтиловый эфир, йодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

Если не указано иное, реакцию каждой стадии осуществляют способом, известным *per se*, например способами, описанными в *Jikken Kagaku Koza* (Courses in Experimental Chemistry), 5th Edition, Volumes 13-19 (The Chemical Society of Japan ed.); *Shin Jikken Kagaku Koza* (New Experimental Chemistry Course), Volumes 14-15 (The Chemical Society of Japan ed.); *Seimitsu Yuki Gosei* (Reactions and Syntheses: In the Organic Chemistry Laboratory), Revised 2nd Edition (L.F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co, Ltd.); Revised Edition Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); *ORGANIC SYNTHESES* Collective Volumes I-VII (John Wiley & Sons, Inc.); *Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures* (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY PRESS); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 1-14 (Elsevier Japan KK); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc.) 1989 и т.п., или способами, описанными в примерах.

На каждой стадии защиту или удаление защиты функциональных групп осуществляют в соответствии со способом, известным *per se*, например способами, описанными в *Wiley-Interscience*, 2007, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G.M. Wuts); *Thieme*, 2004, "Protecting Groups 3rd Ed." (P.J. Kocienski) и т.п., или способами, описанными в примерах.

Примеры защитной группы для гидроксильной группы спирта и т.п. и фенольной гидроксильной группы включают защитные группы типа простого эфира, такие как метоксиметиловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилановый эфир, тетрагидропираниловый эфир и т.п.; защитные группы карбоксилатного типа, такие как ацетат и т.п.; защитные группы сульфонатного типа, такие как метансульфонат и т.п.; защитные группы карбонатного типа, такие как трет-бутилкарбонат и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы альдегида включают защитные группы типа ацетала, такие как диметилацеталь и т.п.; защитные группы типа циклического ацетала, такие как циклический 1,3-диоксан и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные группы типа кетала, такие как диметилкеталь и т.п.; защитные группы типа циклического кетала, такие как циклический 1,3-диоксан и т.п.; защитные группы типа оксима, такие как О-метилоксим и т.п.; защитные группы типа гидразона, такие как N,N-диметилгидразон и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для карбоксильной группы включают защитные группы сложноэфирного типа, такие как метиловый эфир и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как N,N-диметиламид и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для тиола включают защитные группы эфирного типа, такие как бензилтиоэфир и т.п.; защитные группы сложноэфирного типа, такие как тиоацетат, тиокарбонат, тиокарбамат и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для аминогруппы и ароматического гетероцикла, такого как имидазол, пиррол, индол и т.п., включают защитные группы карбаматного типа, такие как бензилкарбамат, трет-бутилкарбамат и т.п.; защитные группы амидного типа, такие как ацетамид и т.п.; защитные группы алкиламинового типа, такие как N-трифенилметиламин и т.п.; защитные группы сульфонамидного типа, такие как метансульфонамид и т.п.; и т.п.

Заданные группы можно удалить способом, известным *per se*, например способами с использованием кислоты, основания, ультрафиолетового излучения, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия, тетрабутиламмонийфторида, ацетата палладия, триалкилсилангалогенида (например, триметилсиланлиодида, триметилсиланбромида), способами восстановления и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию восстановления, восстановитель, который можно использовать, включает гидриды металлов, такие как литийалюминийгидрид, триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, диизобутилалюминийгидрид (DIBAL-H), боргидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония и т.п.; бораны, такие как комплекс боран-тетрагидрофуран и т.п.; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиную кислоту и т.п. Когда восстанавливают углерод-углеродную двойную связь или тройную связь, это можно осуществить способом с использованием катализатора, такого как палладий на углероде, катализатор Линдлара и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию окисления, окислитель, который можно использовать, включает перокислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (МСРВА), пероксид водорода, трет-

бутилгидропероксид и т.п.; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония и т.п.; хлораты, такие как хлорат натрия и т.п.; хлориты, такие как хлорит натрия и т.п.; периодные кислоты, такие как периодат натрия и т.п.; гипервалентные йодные реагенты, такие как иодозилбензол и т.п.; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца, перманганат калия и т.п.; соединения свинца, такие как тетраацетат свинца и т.п.; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC), реагент Джонса и т.п.; галоген-содержащие соединения, такие как N-бромусканимид (NBS) и т.п.; кислород; озон; комплекс триоксид серы-пиридин; тетраоксид осмия; диоксид селена; 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ) и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию радикальной циклизации, радикальный инициатор, который можно использовать, включает азосоединения, такие как азо-бис-изобутиронитрил (AIBN) и т.п.; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4,4'-азо-бис-4-цианопентановая кислота (ACPA) и т.п.; триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; бензоилпероксид и т.п. Реагент для использования в радикальной реакции включает трибутилстаннан, трис-(trimетилсилил)силан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, йодид самария и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Виттига, реагент Виттига, который можно использовать, включает алкилиденфосфораны и т.п. Алкилиденфосфораны можно получить способом, известным *reg se*, например путем взаимодействия фосфониевой соли с сильным основанием.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Хорнера-Эммонса, реагент, который можно использовать, включает фосфоноацетаты, такие как метилдиметилфосфоноацетат, этилдиэтилфосфоноацетат, трет-бутилдиэтилфосфоноацетат и т.п.; основания, такие как гидриды щелочных металлов, органические литиевые соединения, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п.; хлорид лития, йодид натрия и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Фриделя-Крафтса, реагент, который можно использовать, включает кислоту Льюиса и хлорангидрид кислоты или алкилирующие агенты (например, алкилгалогениды, спирт, олефины и т.п.). Альтернативно, можно также использовать органическую кислоту и неорганическую кислоту вместо кислоты Льюиса и также можно использовать ангидриды кислот, такие как уксусный ангидрид, и т.п. вместо хлорангидрида кислоты.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию ароматического нуклеофильного замещения, в качестве реагентов используют нуклеофильные агенты (например, амины, имидазол и т.п.) и основания (например, основные соли, органические основания и т.п.).

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию нуклеофильного присоединения нуклеофильного агента, реакцию нуклеофильного присоединения карбаниона, реакцию нуклеофильного 1,4-присоединения карбаниона (присоединение по Михаэлю) или осуществляют реакцию нуклеофильного замещения карбаниона, основание, используемое для образования карбаниона, включает органические литиевые соединения, алcoxиды металлов, неорганические основания, органические основания и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Гриньяра, реагент Гриньяра включает арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид и т.п.; алкилмагнийгалогениды, такие как метилмагнийбромид и т.п. Реагенты Гриньяра можно получить способом, известным *reg se*, например, путем взаимодействия алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

На каждой стадии, когда осуществляют конденсацию по методу Кневенагеля, в качестве реагентов используют активные метиленовые соединения (например, малоновую кислоту, диэтилмалонат, малононитрил и т.п.) и основания (например, органические основания, алcoxиды металлов, неорганические основания) в виде "сэндвичевой" конструкции между двумя электроноакцепторными группами.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Вильсмейера-Хаака, в качестве реагентов используют фосфорилхлорид и амидное производное (например, N,N-диметилформамид и т.п.).

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию азидирования спиртов, алкилгалогенидов или сульфонатов, агент азидирования, который можно использовать, включает дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилазид, азид натрия и т.п. Например, азидирование спиртов можно осуществить способом с использованием дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), способом с использованием триметилсилазида и кислоты Льюиса и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию восстановительного аминирования, восстановитель, который можно использовать, включает триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, водород, муравьиную кислоту, боргидрид натрия, комплекс 2-пиколин-боран и т.п. Когда субстрат представляет собой аминное соединение, используемое карбонильное соединение включает параформальдегид, альдегиды, такие как ацетальдегид и т.п., и кетоны, такие как циклогексанон и т.п. Когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, используемые амины включают первичные амины, такие как аммиак, метиламин и т.п.; вторичные амины, такие как диметиламин и т.п., и т.п. Добавку, такую как триметилортоФормиат и т.п., можно использовать для добавления в реакцию.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Мицунобу, в качестве реагентов используют азодикарбоксилаты (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), дизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т.п.) и трифенилфосфин.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию этерификации, реакцию амидирования или реакцию уреирования, реагент, который можно использовать, включает ацилгалогениды, такие как хлорангидрид кислоты, бромангидрид кислоты и т.п.; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидрид кислоты, активная сложноэфирная форма, сложноэфирная форма серной кислоты и т.п. Активатор карбоновой кислоты включает агенты конденсации карбодиимидного типа, такие как 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (WSCD) и т.п.; агенты конденсации триазинового типа, такие как 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиний хлорид-н-гидрат (DMT-MM) и т.п.; агенты конденсации карбонатного типа, такие как 1,1-карбонилдиимиазол (CDI) и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-илокси-тридиметиламинофосфониевую соль (BOP реагент); 2-хлор-1-метил-пиридиний йодид (реагент Мукайма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфат O -(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурона (HATU); серную кислоту или комбинации таких веществ и т.п. Когда используют агент конденсации карбодиимидного типа, в реакции также можно использовать добавку, такую как 1-гидроксибензотриазол (HOEt), N-гидроксисукцинимид (HOEt), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию сочетания, металлический катализатор, который можно использовать, включает

палладиевые соединения, такие как ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II), дихлор-бис-(триэтилфосфин)палладий(II), трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид, ацетат палладия(II) и т.п.;

никелевые соединения, такие как тетракис-(трифенилфосфин)никель(0) и т.п.;

соединения родия, такие как трис-(трифенилфосфин)родий(III) хлорид и т.п.;

соединения кобальта;

соединения меди, такие как оксид меди, йодид меди(I) и т.п.;

соединения платины и т.п.

Кроме того, в реакцию может быть добавлено основание, и примеры такого основания включают неорганические основания, соли оснований и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию тиокарбонилирования, типично используют дифосфорпентасульфид в качестве агента тиокарбонилирования. Однако реагент, имеющий 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфидную структуру, такой как 2,4-бис-(4-метоксифенил-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реагент Лоуссона) и т.п., можно использовать, помимо пентасульфида дифосфора.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Воля-Циглера, агент галогенирования, который можно использовать, включает N-иодсукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром, сульфурилхлорид и т.п. Кроме того, реакцию можно ускорить путем добавления радикального инициатора, такого как нагревание, свет, бензоилпероксид, азо-бис-изобутиронитрил и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют галогенирование гидроксигруппы, агент галогенирования, который можно использовать, включает галогенводородную кислоту и галогенангидрид неорганической кислоты, в частности хлористоводородную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т.п. для хлорирования, и 48% бромистоводородную кислоту и т.п. для бромирования. Кроме того, можно использовать способ для получения алкилгалогенида из спирта путем взаимодействия трифенилфосфина и тетрахлорида углерода или тетрабромида углерода и т.п. Альтернативно, можно использовать способ для синтеза алкилгалогенида путем двухстадийной реакции, включающий преобразование спирта в сульфонат и его взаимодействие с бромидом лития, хлоридом лития или йодидом натрия.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию Арбузова, реагент, который можно использовать, включает алкилгалогениды, такие как этилбромацетат и т.п.; и фосфиты, такие как триэтилфосфит, три(изопропил)фосфит и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию сульфонилирования, агент сульфонилирования, который можно использовать, включает метансульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, метансульфоновый ангидрид, п-толуолсульфоновый ангидрид и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют гидролиз, в качестве реагента используют кислоту или основание. Когда осуществляют кислотный гидролиз трет-бутилового эфира, иногда добавляют муравьиную кислоту, триэтилсилан и т.п. для восстановительного захвата, образующегося в качестве побочного продукта трет-бутильного катиона.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию дегидратации, агент дегидратации, который можно использовать, включает серную кислоту, пентаоксид фосфора, оксихлорид фосфора, N,N'-дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия, полифосфорную кислоту и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию циклопропанирования по методу Кори-Чайковского, реагент, который можно использовать, включает триметилсульфоксоний йодид, трет-бутоксид калия, гидрид натрия и т.п.

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию введения оксида углерода и последующую реакцию нуклеофильного замещения спирта, металлический катализатор, который можно использовать,

включает палладиевые соединения, такие как ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II), дихлор-бис-(триэтилфосфин)палладий(II), трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид, ацетат палладия(II) и т.п.; и примеры фосфинового лиганда включают трифенилфосфин, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин, (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин) и т.п.

Примеры спирта включают метанол, этанол, 2-пропанол, бензиловый спирт и т.п.

Эту реакцию осуществляют с использованием, если необходимо, фосфинового лиганда, как правило, в атмосфере оксида углерода при давлении от нормального до около 10 атм, в инертном растворителе.

На каждой стадии, когда осуществляют перегруппировку Курциуса, реагенты, которые можно использовать, включают дифенилфосфорилазид и трет-бутиловый спирт и т.п. В качестве реагентов также можно использовать этилхлорформиат, основание, натрия азид, трет-бутиловый спирт и т.п.

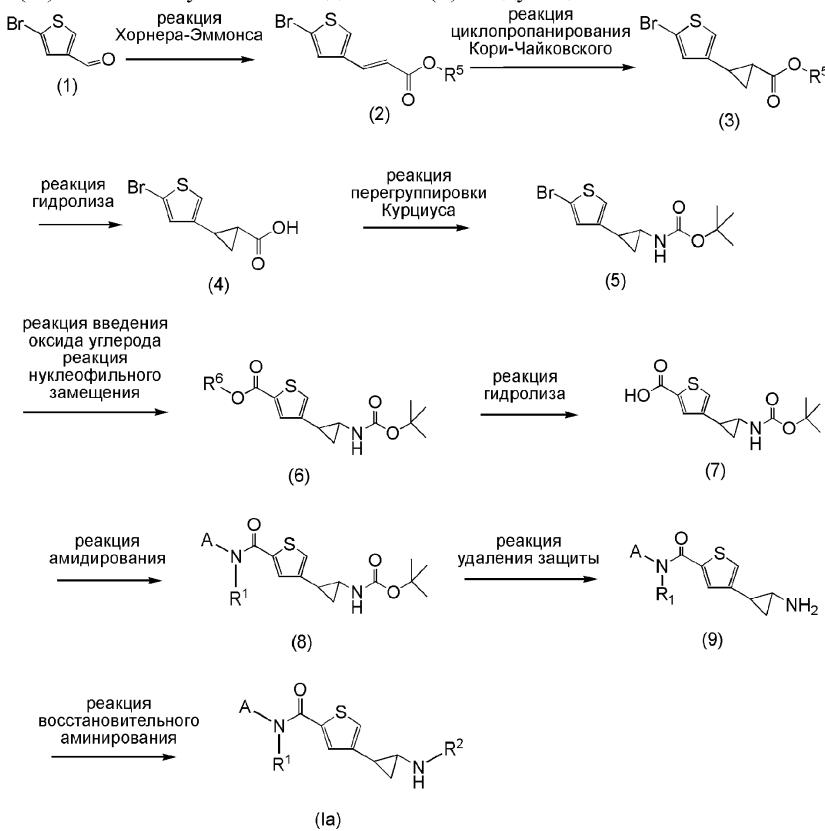
На каждой стадии, когда осуществляют способ разделения диастереомерной соли, оптически активное органическое основание, которое можно использовать, включает, например, ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)-метанамин, (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол и т.п.

Соединение, полученное на любой стадии, можно использовать после оптического разделения известным способом, таким как хиральная колоночная хроматография, оптическая фракционированная кристаллизация, диастереомерная дериватизация и т.п.

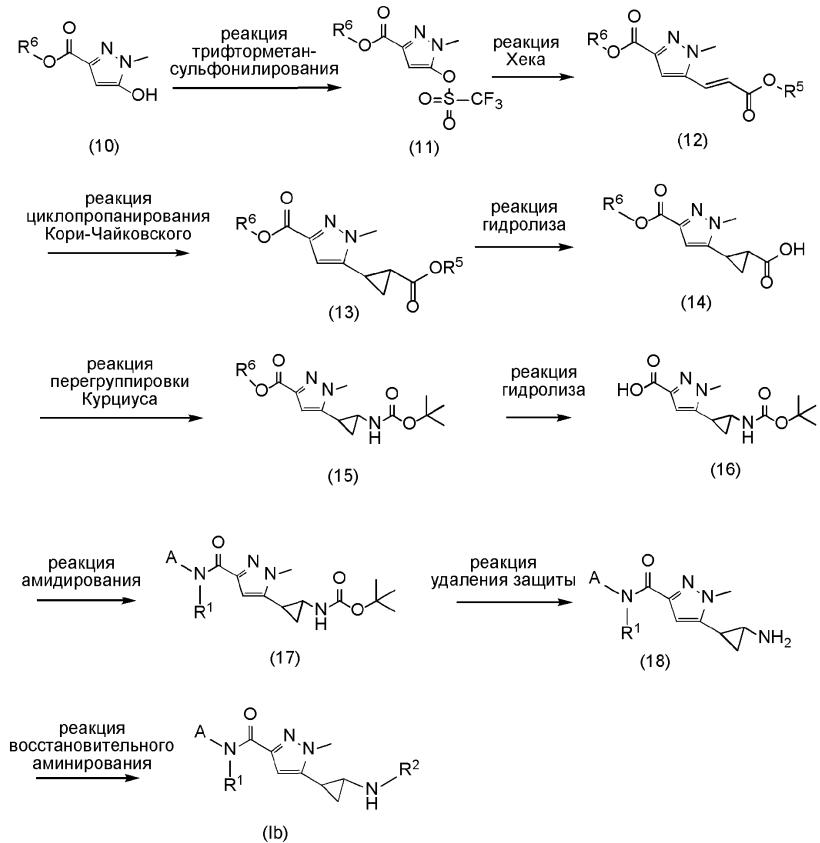
На схемах, R⁵ и R⁶ представляют собой алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа, трет-бутильная группа и т.п., и другие символы имеют значения, определенные выше. Соединение (Ia) - соединение (Ik), соединение (Iaa) и соединение (Iga) включены в указанное выше соединение (I), и каждый из них иллюстрирует группу соединений, представляющих собой соединение (I), где R³=H. Тиофеновое кольцо, пиразольное кольцо, нафтилиновое кольцо, дигидробензофурановое кольцо, пиридиновое кольцо и тиазольное кольцо, каждое, необязательно содержит заместитель(и) в кольце.

Схема реакций 1

Соединение (Ia) можно получить из соединения (1) следующим способом.

**Схема реакций 2**

Соединение (Ib) можно получить из соединения (10) следующим способом.



Соединение (11) можно получить путем взаимодействия соединения (10) с N-фенил-бис-(трифторометансульфонимидом) и основанием. Примеры основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трикалий фосфат, метоксид натрия, натрия

этоксид, триэтиламин, дииизопропилэтамиин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п.

Соединение (12) можно получить путем взаимодействия соединения (11) с акрилатами. Этую реакцию осуществляют с использованием основания и палладиевого катализатора, и, если необходимо, также можно использовать фосфиновый лиганд. Акрилат, который можно использовать, включает трет-бутилакрилат, метилакрилат, этилакрилат и т.п. Палладиевый катализатор, который можно использовать, включает

ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0),
дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II), дихлор-бис-(триэтилфосфин)палладий(II),
трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0),
1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен палладий(II) хлорид,
ацетат палладия(II) и т.п.

Примеры фосфинового лиганда включают

трифенилфосфин, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин, (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин), три(о-толил)фосфин и т.п.

Примеры основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трикалий фосфат, метоксид натрия, этоксид натрия, триэтиламин, дииизопропилэтамиин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п. На этой стадии также можно использовать, например, микроволновой синтезатор, такой как Initiator, изготовитель Biotage, и т.п.

Схема реакций 3

Соединение (1c) можно получить из соединения (19) следующим способом.

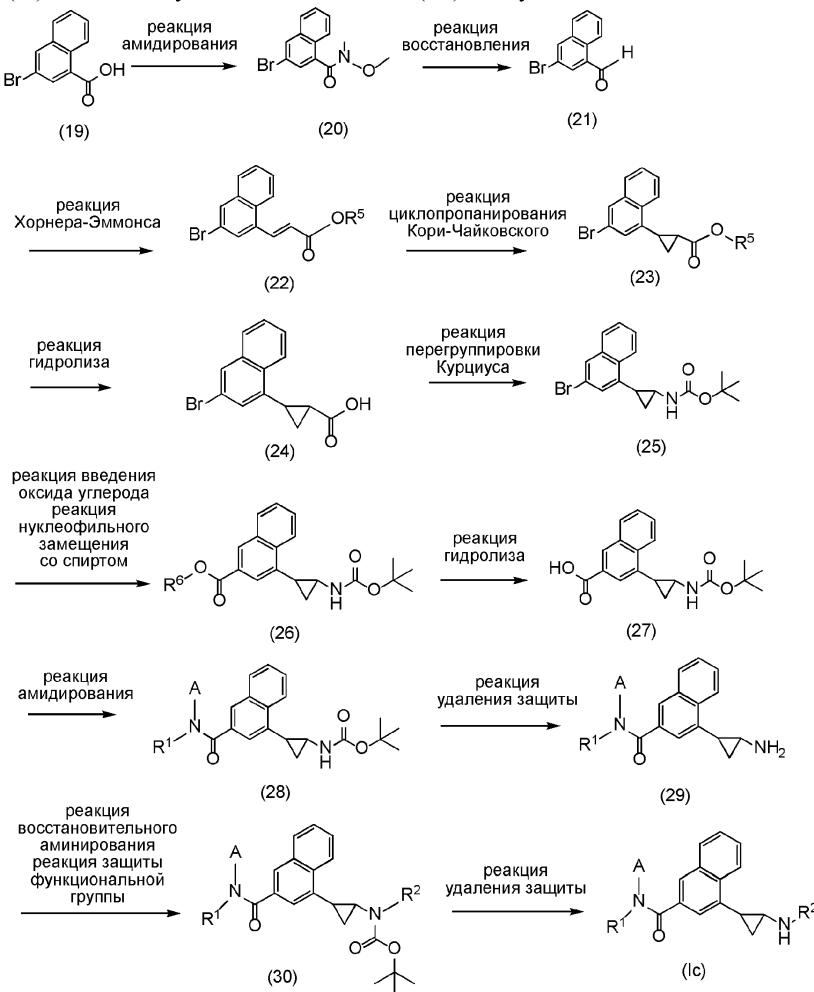
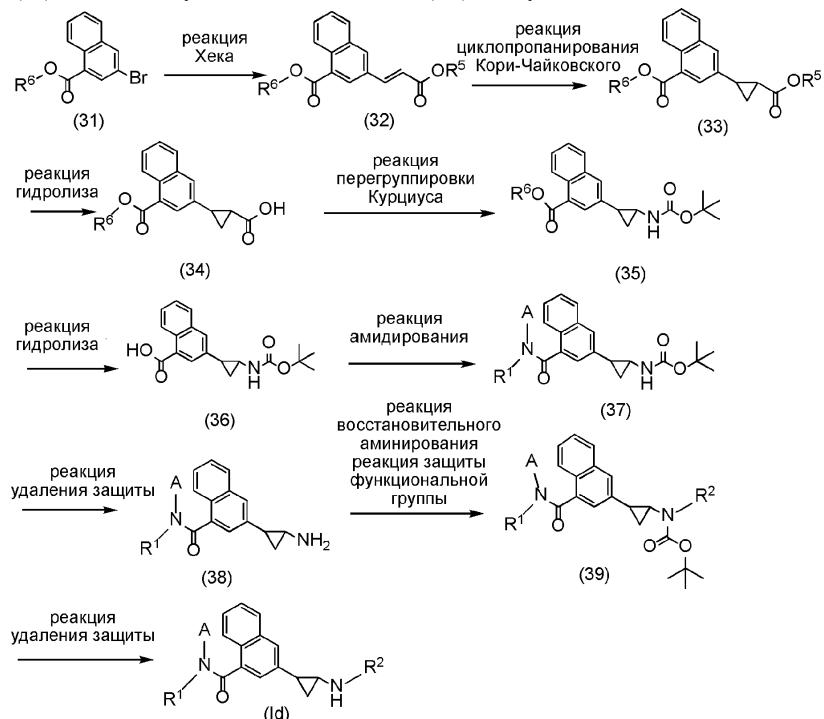


Схема реакций 4

Соединение (Id) можно получить из соединения (31) следующим способом.



Соединение (32) можно получить путем взаимодействия соединения (31) с акрилатами. Эту реакцию осуществляют с использованием основания и палладиевого катализатора, и, если необходимо, также можно использовать фосфиновый лиганд. Акрилат, который можно использовать, включает трет-бутилакрилат, метилакрилат и т.п.

Палладиевый катализатор, который можно использовать, включает ацетат палладия(II), тетракис-(трифенилфосфин)палладий(0),

дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II), дихлор-бис-(триэтилфосфин)палладий(II), трис-(дibenзилиденацетон)дипалладий(0),

1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II) хлорид, ацетат палладия(II) и т.п.

Примеры фосфинового лиганда включают

трифенилфосфин, 2,2'-бис-(дифенилфосфино)-1,1'-бифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенил,

2-(дициклогексилфосфино)бифенил, 2-(дициклогексилфосфино)-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил,

2-(дициклогексилфосфино)-2'-N,N-диметиламино)бифенил,

1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен, три-трет-бутилфосфин, трициклогексилфосфин,

(9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)-бис-(дифенилфосфин), три(о-толил)fosfin и т.п.

Примеры основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трикалий фосфат, метоксид натрия, этоксид натрия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п. На этой стадии также можно использовать, например, микроволновой синтезатор, такой как Initiator, изготовитель Biotage и т.п.

Схема реакций 5

Соединение (Ie) можно получить из соединения (40) следующим способом.

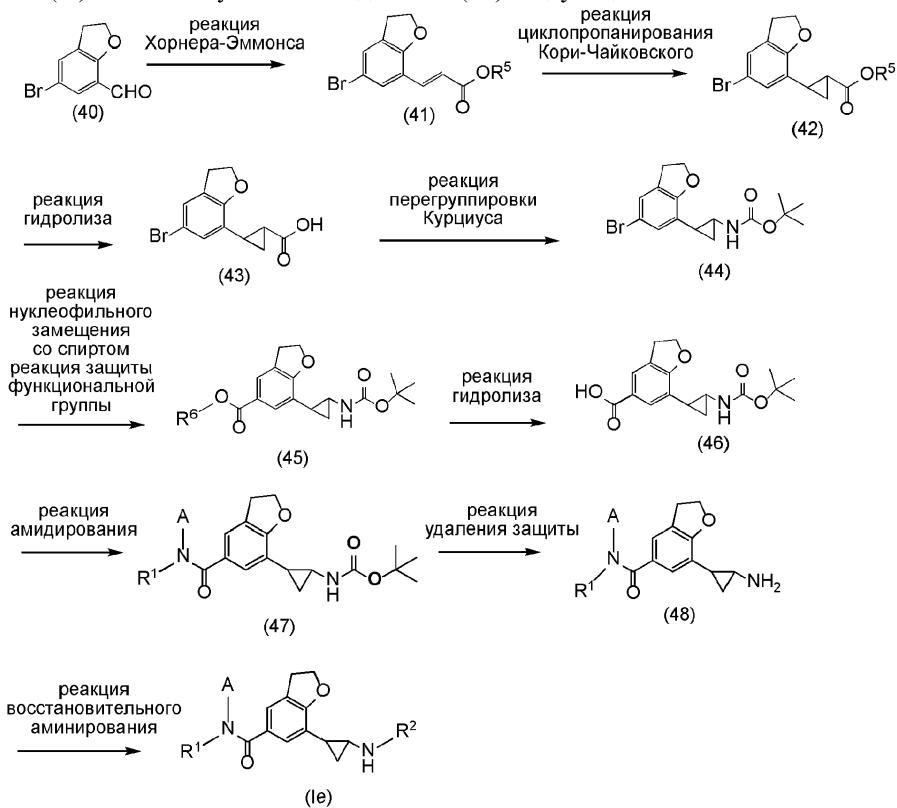


Схема реакций 6

Соединение (If) можно получить из соединения (49) следующим способом.

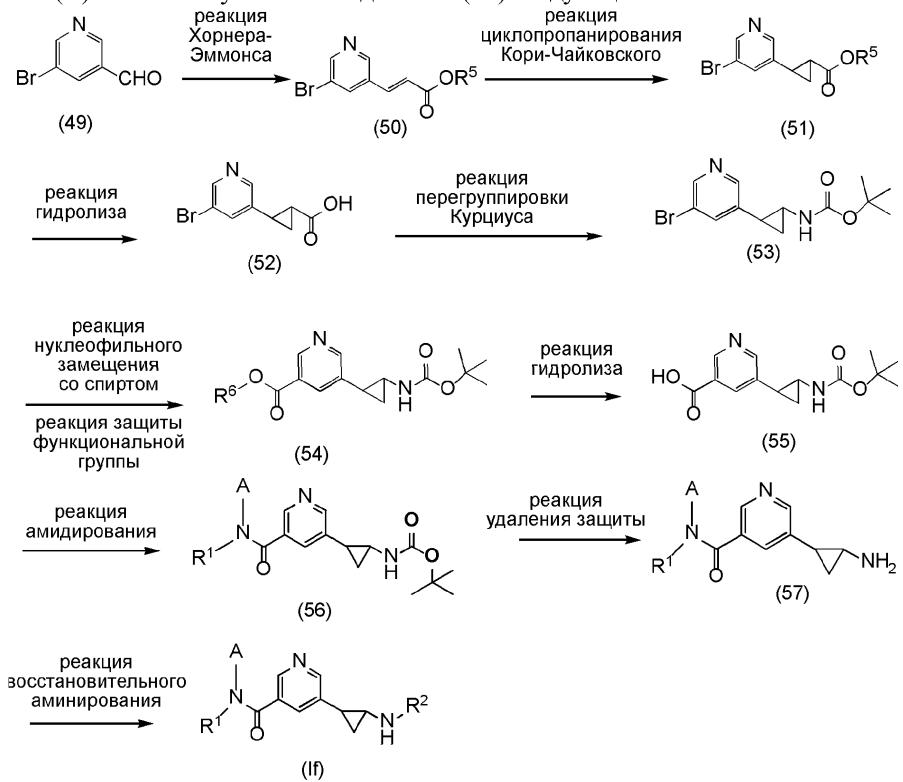


Схема реакций 7

Соединение (Ig) можно получить из соединения (58) следующим способом.

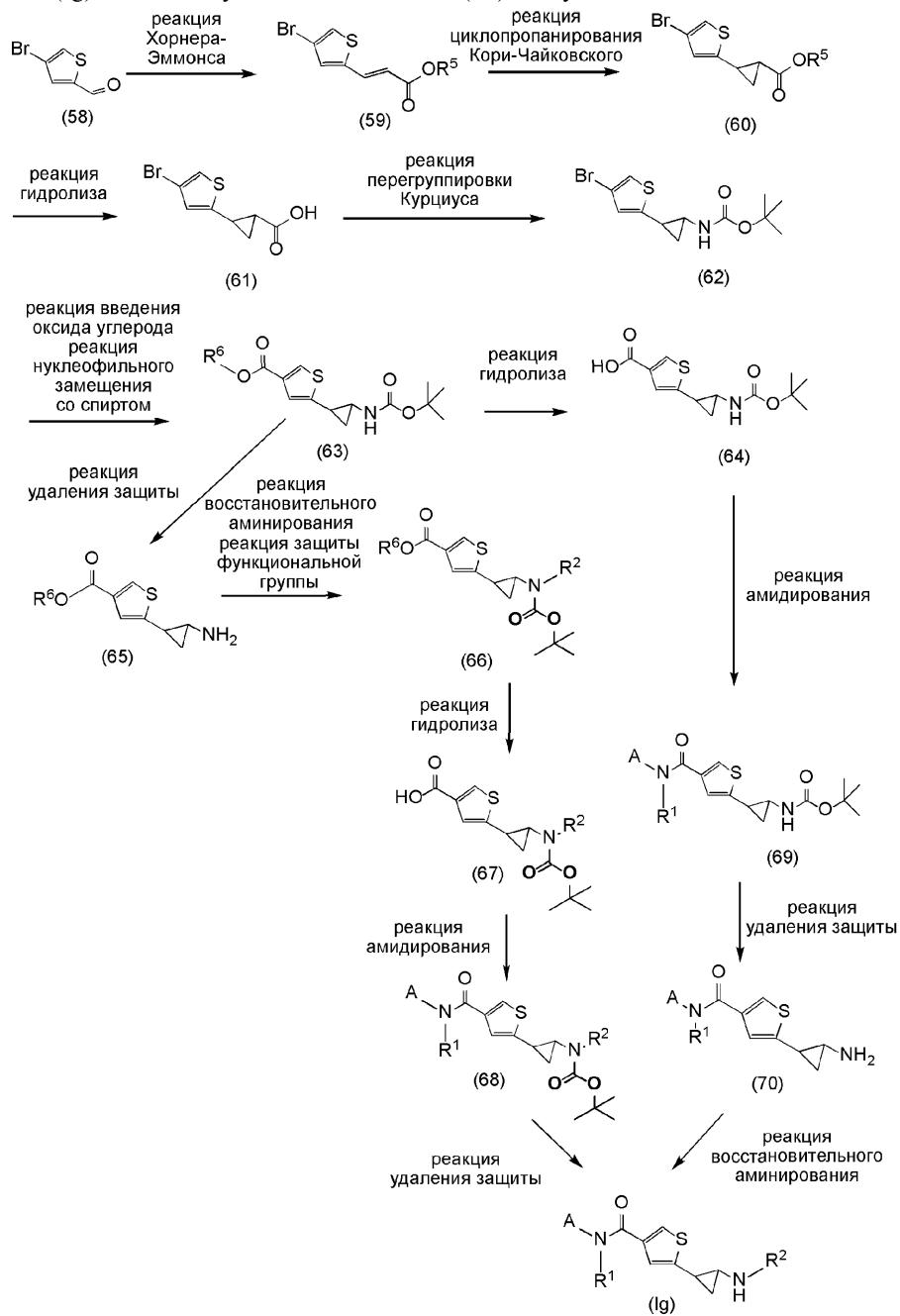


Схема реакций 8

Соединение (Ih) можно получить из соединения (71) следующим способом.

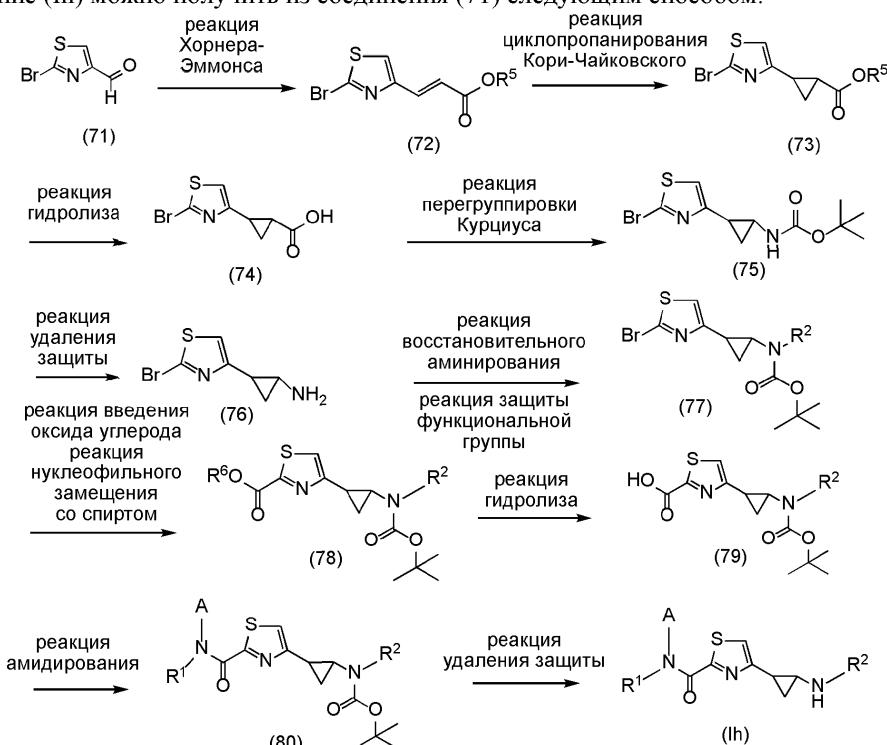


Схема реакций 9

Соединение (Ii) можно получить из соединения (81) следующим способом.

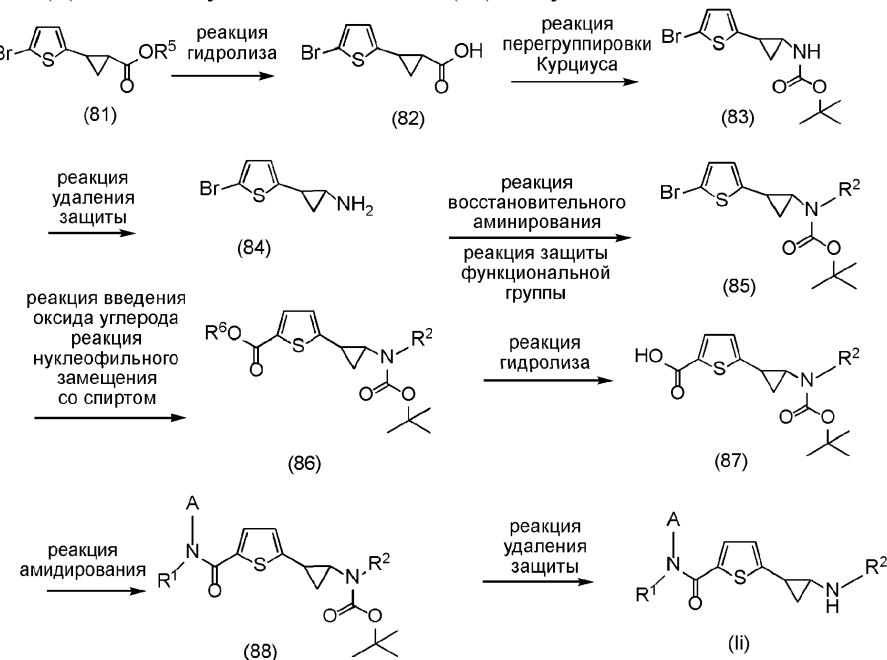


Схема реакций 10

Соединение (Ij) можно получить из соединения (70) следующим способом.

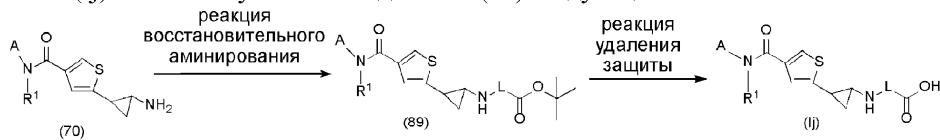


Схема реакций 11

Соединение (Ik) можно получить из соединения (89) следующим способом.

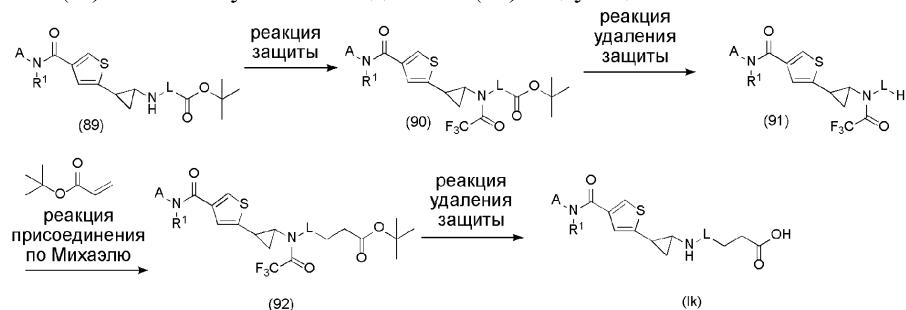


Схема реакций 12

Соединение (Iaa) можно получить из соединения (6) или соединения (4) следующим способом.

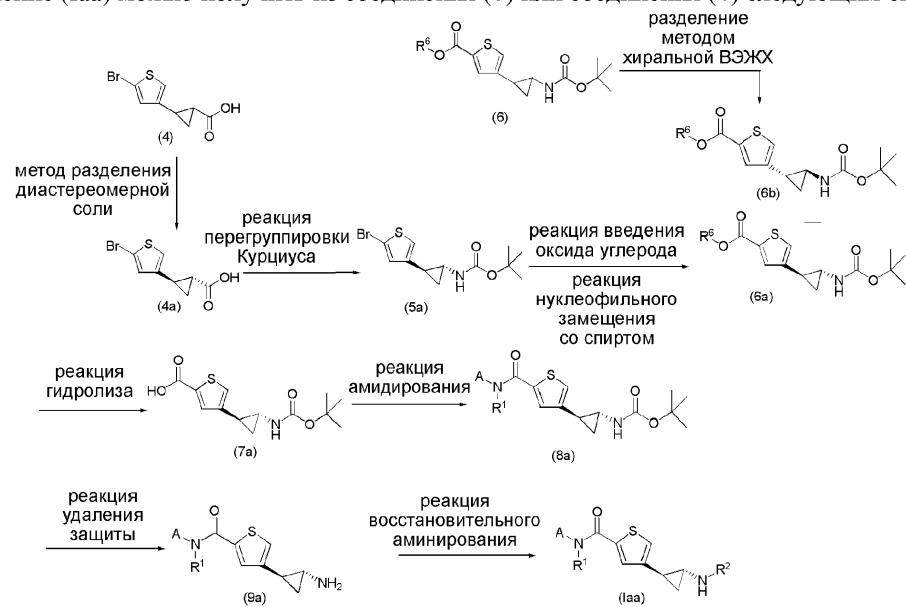
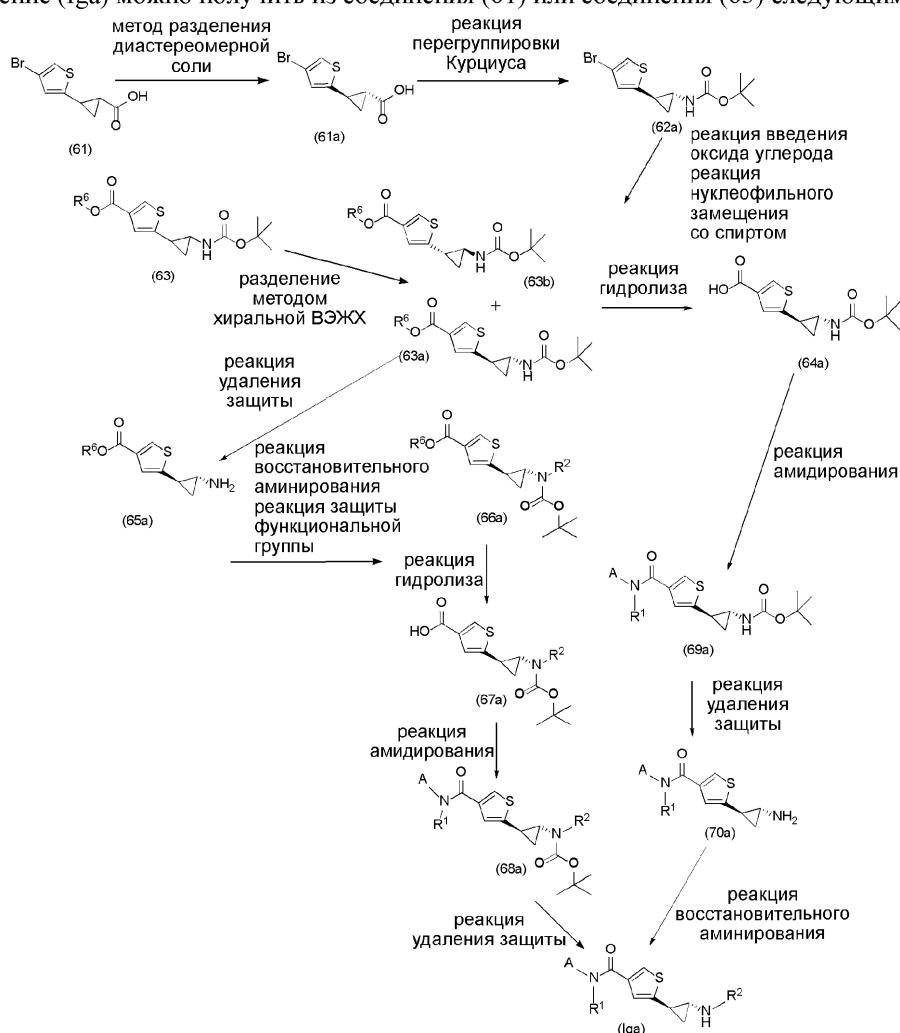


Схема реакций 13

Соединение (Iga) можно получить из соединения (61) или соединения (63) следующим способом.



Примеры

Настоящее изобретение объясняется подробно далее со ссылкой на примеры, экспериментальные примеры и примеры композиций. Однако эти примеры не ограничивают настоящее изобретение, и настоящее изобретение может быть модифицировано в пределах объема настоящего изобретения.

"Комнатная температура" в следующих далее примерах, как правило, находится в пределах от около 10 до около 35°C. Соотношение для смешанного растворителя, если не указано иное, представляет собой объемное соотношение компонентов смеси, и % означает мас.%, если не указано иное.

В колоночной хроматографии на силикагеле указание NH означает использование аминопропилсилен-связанного силикагеля. В ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) указание C18 означает использование октадецил-связанного силикагеля. Если не указано иное, соотношение элюирующих растворителей представляет собой объемное соотношение компонентов смеси.

В представленных примерах используются следующие аббревиатуры:

т.пл.: температура плавления,

MS: масс-спектр,

[M+H]⁺, [M-H]⁻: пик молекулярного иона,

M: молярная концентрация,

N: нормальность,

CDCl₃: дейтерированный хлороформ,

DMSO-d₆: дейтерированный диметилсульфоксид,

¹H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс,

LC/MS: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия,

ESI: электрораспылительная ионизация,

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении,

ТГФ: тетрагидрофуран,

DMF: N,N-диметилформамид,

DMSO: диметилсульфоксид,

TFA: трифтормукусная кислота,
 SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография,
 TEA: триэтиламин,
 AA: уксусная кислота,
 DMAP: 4-диметиламинопиридин.

¹Н ЯМР измеряли методом ЯМР с Фурье-преобразованием. Для анализов использовали ACD/SpecManager (торговое название) и т.п. Пик, показывающий очень слабый протон гидроксильной группы, аминогруппы или т.п., не указывается.

MS измеряли методом LC/MS. В качестве способа ионизации использовали метод ESI или метод APCI. Данные показывают измеренные значения (найдено). Как правило, пик молекулярного иона представляет собой наблюдаемый пик. Однако, когда соединение содержит трет-бутоксикарбонильную группу, пик, не включающий трет-бутоксикарбонильную группу или трет-бутильную группу, можно наблюдать в виде фрагментарного иона. Когда соединение содержит гидроксильную группу, пик, не включающий H_2O , можно наблюдать в виде фрагментарного иона. В случае соли, как правило, наблюдают пик молекулярного иона или пик фрагментарного иона свободной формы.

Единицей измерения концентрации образца (с) в оптическом вращении ($[\alpha]_D$) является г/100 мл.

В качестве значений элементного анализа (Анализ.) указываются рассчитанные (Рассчитано) и измеренные (Найдено) значения.

Пример 1.

4-(транс-2-Аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид.

А) (E)-Этил-3-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)акрилат.

К смеси трет-бутоксида калия (4,59 г) и безводного ТГФ (60 мл) добавляли этилдиэтилфосфоноацетат (7,5 мл) при -5°C и смесь перемешивали в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли смесь 5-бром-2-метилтиофен-3-карбальдегида (7,0 г) и безводного ТГФ (10 мл) при -5°C и смесь перемешивали в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали два раза этилацетатом (100 мл каждый раз). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17-1,35 (3Н, м), 2,45 (3Н, с), 4,19 (2Н, кв, J=5,8 Гц), 6,40 (1Н, д, J=15,7 Гц), 7,48 (1Н, д, J=15,7 Гц), 7,78 (1Н, с).

Б) Этил-транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексанкарбоксилат.

К суспензии гидрида натрия (50% в масле, 2,26 г) в ДМСО (50 мл) добавляли триметилсульфоксаний йодид (10,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли смесь этил-(E)-этил-3-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)акрилата (6,5 г) и ДМСО (30 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл, два раза). Экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,5 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,23 (3Н, т, J=5,2 Гц), 1,24-1,29 (1Н, м), 1,30-1,40 (1Н, м), 1,86-1,90 (1Н, м), 2,23-2,28 (1Н, м), 2,33 (3Н, с), 4,09 (2Н, кв, J=7,1 Гц), 6,82 (1Н, с).

С) транс-2-(5-Бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Этил-транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексанкарбоксилат (500 мг) растворяли в метаноле (8 мл), добавляли смесь гидроксида натрия (138 мг) и воды (2 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и доводили до pH 6 2 моль/л хлористоводородной кислотой при внутренней температуре не более чем 10°C. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (350 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22-1,27 (1Н, м), 1,31-1,36 (1Н, м), 1,72-1,76 (1Н, м), 2,19-2,24 (1Н, м), 2,34 (3Н, с), 6,79 (1Н, с), 12,31 (1Н, уш.с).

Д) трет-Бутил(транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

К смеси транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (1,5 г) и трет-бутилового спирта (70 мл) добавляли триэтиламин (8,3 мл) и дифенилфосфорилазид (3,7 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали два раза этилацетатом (200 мл каждый раз). Экстракты объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,75 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,99-1,05 (2Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,72-1,76 (1Н, м), 2,35 (3Н, с), 2,52-2,54 (1Н, м), 6,72 (1Н, с), 7,20 (1Н, с).

Е) Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат.

Смесь трет-бутил(транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклогексил)карбамата (1,3 г), дизопропиэтиламина (3,42 мл), дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (0,96 г) и метанола (45 мл) нагревали в атмосфере оксида углерода (10 атм) при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,90 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,15 (2H, м), 1,36 (9H, с), 1,73-1,78 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,50-2,55 (1H, м), 3,76 (3H, с), 7,25 (1H, уш.с), 7,34 (1H, с).

F) 4-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновая кислота.

Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (900 мг) растворяли в метаноле (45 мл), добавляли смесь гидроксида натрия (1160 мг) и воды (15 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и к остатку добавляли воду (10 мл). Смесь доводили до pH 6 2 моль/л хлористоводородной кислотой при внутренней температуре не более чем 10°C и экстрагировали раствором 20% метанол-дихлорметан (100 мл каждого). Экстракти объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (660 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,02-1,07 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,72-1,76 (1H, м), 2,45 (3H, с), 2,49-2,54 (1H, м), 7,24 (2H, с), 12,79 (1H, с).

G) трет-Бутил-(транс-2-(2-метил-5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (44,8 мг) и триэтиламин (0,187 мл) растворяли в ДМФА (3,0 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (153 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом-ТГФ, последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (64 мг).

MS: [M+H]⁺ 395,2.

Н) 4-(транс-2-Аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(2-метил-5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамата (64 мг), этилацетата (5 мл) и метанола (2 мл) добавляли 4 моль/л раствор хлористого водорода в этилацетате (0,811 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (45 мг).

Пример 2.

4-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (42 мг), гидрокарбоната натрия (38,4 мг), ТГФ (0,5 мл) и метанола (0,5 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (13 мкл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли циклопропанкарбальдегид (8,8 мкл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота и при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли боргидрид натрия (8,7 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин в атмосфере азота. При охлаждении льдом к реакционной смеси добавляли этилацетат (5 мл), воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором и водный слой экстрагировали смесью этилацетата и ТГФ. Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток промывали смесью этилацетата и дизопропилового эфира и растворяли в метаноле. Добавляли раствор 2 моль/л хлористого водорода/метанол (2 мл) и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси этанол/дизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (25,9 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,43 (2H, м), 0,55-0,65 (2H, м), 1,06-1,14 (1H, м), 1,16-1,27 (1H, м), 1,53-1,62 (1H, м), 2,40-2,47 (1H, м), 2,52 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,85-3,02 (3H, м), 7,85 (1H, уш.с), 9,24

(2Н, уш.с), 12,66 (1Н, уш.с).

Пример 3.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) Метил-1-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К смеси метил-5-гидроксии-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (2,404 г), диизопропилэтиламина (5,38 мл) и ДМФА (24 мл) добавляли N-фенил-бис-(трифторметансульфонимид) (6,05 г) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,92 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 3,92 (3Н, с), 3,94 (3Н, с), 6,69 (1Н, с).

Б) Метил-5-((1Е)-3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

Смесь метил-1-метил-5-(((трифторметил)сульфонил)окси)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (890 мг), трет-бутилацрилата (1,35 мл), три(о-толил)fosфина (188 мг), ацетата палладия (69,3 мг), триэтиламина (1,29 мл) и ДМФА (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,53 (9Н, с), 3,93 (3Н, с), 4,02 (3Н, с), 6,34 (1Н, д, J=15,9 Гц), 7,07 (1Н, с), 7,45 (1Н, д, J=15,9 Гц).

С) Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадия В, получали указанное в заголовке соединение.

MS: [M+H]⁺ 281,2.

Д) 2-(3-(Метоксикарбонил)-1-метил-1Н-пиразол-5-ил)циклогексилкарбоновая кислота.

К метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилату (135 мг) добавляли трифтормукусную кислоту (2 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Водный слой отделяли, подкисляли 2 моль/л хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли толуолом и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

MS: [M+H]⁺ 225,1.

Е) 5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадии D, F, G и H, и примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 4.

5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 3, стадии А, В, С и D, и примера 1, стадии D, F, G и H, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 5.

4-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамида дигидрохлорид.

А) 3-Бром-N-метокси-N-метил-1-нафтамид.

3-Бром-1-нафтойную кислоту (3,00 г), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,32 г), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (2,80 г) и безводный 1-гидроксибензотиазол (1,94 г) растворяли в безводном ДМФА (60,0 мл), добавляли триэтиламин (4,16 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке

соединения (2,69 г).

MS: $[M+H]^+$ 293,9.

В) 3-Бром-1-нафтальдегид.

К раствору 3-бром-N-метокси-N-метил-1-нафтамида (2,69 г) в ТГФ (50,0 мл) медленно добавляли раствор 1,5 моль/л дизобутилалюминийгидрида в толуоле (9,15 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,52 г).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57-7,66 (1H, м), 7,67-7,74 (1H, м), 7,84 (1H, д, J =8,3 Гц), 8,06 (1H, д, J =2,3 Гц), 8,26 (1H, с), 9,16 (1H, д, J =8,7 Гц), 10,36 (1H, с).

С) (E)-трет-Бутил-3-(3-бромнафтален-1-ил)акрилат.

Хлорид лития (0,28 г) сушили в вакууме и добавляли ацетонитрил (20,0 мл). К смеси добавляли 3-бром-1-нафтальдегид (1,52 г) и трет-бутилдиэтилфосфоноацетат (1,71 г) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,02 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,93 г).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 1,57 (9H, с), 6,46 (1H, д, J =15, 9 Гц), 7,51-7,61 (2H, м), 7,75-7,82 (2H, м), 8,02 (1H, д, J =1,5 Гц), 8,10-8,16 (1H, м), 8,32 (1H, д, J =15,9 Гц).

Д) 4-(транс-2-Аминоциклогептил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадии В, D, E, F, G и H, и примера 3, стадия D, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 6.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-циклогептил)-2-нафтамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил(транс-2-(3-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)нафтален-1-ил)циклогептил)-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамат.

4-(транс-2-Аминоциклогептил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамида дигидрохлорид (56,6 мг) и гидрокарбонат натрия (35,9 мг) растворяли в ТГФ (5,00 мл), метаноле (5,00 мл) и добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид (19,5 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и добавляли боргидрид натрия (10,8 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, к реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилди карбонат (0,099 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (33,5 мг).

MS: $[M+H]^+$ 523,1.

Б) N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-циклогептил)-2-нафтамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадия H, получали указанное в заголовке соединение.

Анализ. Рассчитано для $C_{23}H_{26}N_4O_2S$ HCl: C, 60,19; H, 5,93; N, 12,21. Найдено: C, 59,52; H, 5,87; N, 11,88.

Пример 7.

4-(транс-2-((Циклогептилметил)амино)циклогептил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 6, получали указанное в заголовке соединение.

Анализ. Рассчитано для $C_{21}H_{22}N_4OS$ 2HCl: C, 55,88; H, 5,36; N, 12,41. Найдено: C, 56,60; H, 5,56; N, 12,39.

Пример 8.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогептилтиофер-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-метилтиофен-3-ил)циклогексил)-карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (63,5 мг) и триэтиламин (0,187 мл) растворяли в ДМФА (1,0 мл), добавляли при комнатной температуре гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (153 мг) и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (140 мг).

MS: $[M+H]^+$ 415,3.

В) 4-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К раствору (2,0 мл) трет-бутил(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-метилтиофен-3-ил)циклогексил)-карбамата (140 мг) в этилацетате добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (2,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (90 мг).

MS: $[M-HCl+H]^+$ 315,2.

С) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (48,9 мг), гидрокарбоната натрия (46,8 мг), ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид (19,1 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (7,91 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (42,3 мг).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-1,34 (3Н, м), 1,54-2,12 (13Н, м), 2,83-3,04 (4Н, м), 3,21-3,34 (2Н, м), 3,86 (3Н, дд, J=11,3, 2,3 Гц), 7,40 (1Н, с), 8,12 (1Н, д, J=7,9 Гц), 8,56 (1Н, уш.с), 9,39 (2Н, уш.с).

Пример 9.

7-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 10.

7-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 11.

7-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадии G и H, и примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 12.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-7-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 13.

5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилникотинамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 14.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилникотинамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 15.

3-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-нафтамида дигидрохлорид.

А) (E)-Метил-3-(3-(трет-бутил)оксопроп-1-ен-1-ил)-1-нафтоат.

Смесь метил-3-бром-1-нафтоата (500 мг), трет-бутилакрилата (0,422 мл), три(о-толил)фосфина (114 мг), ацетата палладия (43,2 мг), триэтиламина (0,781 мл) и безводного ДМФА (3,00 мл) нагревали

при 100°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (575 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,56 (9Н, с), 4,03 (3Н, с), 6,55 (1Н, д, J=15,8 Гц), 7,52-7,59 (1Н, м), 7,60-7,67 (1Н, м), 7,74 (1Н, д, J=15,8 Гц), 7,89 (1Н, д, J=7,5 Гц), 8,07 (1Н, с), 8,37 (1Н, д, J=1,9 Гц), 8,87 (1Н, д, J=8,7 Гц).

В) 3-(транс-2-Аминоциклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-нафтамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадии В, D, F, G и H, и примера 3, стадия D, получали указанное в заголовке соединение.

Анализ. Рассчитано для C₁₇H₁₆N₄OS 2HCl H₂O: С, 49,16; Н, 4,85; N, 13,49. Найдено: С, 49,12; Н, 5,47; N, 13,12.

Пример 16.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклоопропил)-1-нафтамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 6, получали указанное в заголовке соединение.

Анализ. Рассчитано для C₂₃H₂₆N₄O₂S 2HCl 1,4H₂O: С, 53,06; Н, 5,96; N, 10,76. Найдено: С, 52,93; Н, 5,96; N, 10,31.

Пример 17.

4-(транс-2-(Циклобутиламино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида 1/2 фумарат.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (45 мг), триэтиламина (0,034 мл), триметилортогоформиата (0,027 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли циклобутанон (0,014 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (9,3 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После перемешивания добавляли воду при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспензировали в этилацетате и добавляли раствор фумаровой кислоты (14,2 мг) в этаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (23 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,78-0,88 (1Н, м), 0,91-1,02 (1Н, м), 1,52-1,83 (5Н, м), 2,05-2,19 (2Н, м), 2,20-2,30 (2Н, м), 2,47 (3Н, с), 2,61 (3Н, с), 6,57-6,62 (1Н, м), 7,70-7,77 (1Н, м).

Пример 18.

4-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида фумарат.

Используя способ, подобный способу примера 19, синтезировали указанное в заголовке соединение.

Пример 19.

4-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

А) трет-Бутил(транс-2-(2-метил-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклоопропил)карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклоопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (37,4 мг) и триэтиламин (0,187 мл) растворяли в ДМФА (1,0 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (153 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (122 мг).

MS: [M+H]⁺ 381,2.

В) 4-(транс-2-Аминоциклоопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(2-метил-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклоопропил)карбамата (122 мг) и этилацетата (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,60 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (95 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 281,2.

C) 4-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (45 мг), триэтиламина (0,040 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (14,9 мг) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (10,8 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После перемешивания добавляли воду при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток суспендировали в этилацетате, добавляли раствор фумаровой кислоты (13,5 мг) в этаноле при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После перемешивания, образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,09-0,18 (2Н, м), 0,38-0,47 (2Н, м), 0,82-0,98 (2Н, м), 1,02-1,13 (1Н, м), 1,41-1,59 (2Н, м), 1,66-1,77 (2Н, м), 1,79-1,90 (1Н, м), 2,36-2,45 (4Н, м), 2,57 (2Н, дд, J=6,82, 1,89 Гц), 3,28-3,42 (2Н, м), 3,80-3,96 (3Н, м), 6,57 (2Н, с), 7,26 (1Н, с), 8,04 (1Н, д, J=7,57 Гц).

Пример 20.

5-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 2, синтезировали указанное в заголовке соединение.

Пример 21.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамида фумарат.

4-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорид (49 мг) и комплекс боран-2-метилпиридин (44,8 мг) растворяли в метаноле (2,0 мл), уксусной кислоте (0,20 мл), добавляли тетрагидро-4Н-пиран-4-он (21,0 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. При охлаждении льдом к реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (тексан/этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате, добавляли раствор фумаровой кислоты (9,32 мг) в этаноле при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. После перемешивания смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 1,04-1,15 (1Н, м), 1,21-1,33 (1Н, м), 1,41-2,16 (14Н, м), 2,40 (3Н, с), 2,64-2,74 (1Н, м), 3,30-3,42 (2Н, м), 3,77-3,96 (3Н, м), 6,58-6,64 (2Н, м), 7,14-7,17 (1Н, м).

Пример 22.

4-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (50 мг), триэтиламина (0,040 мл), триметилортогоформиата (0,032 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли циклобутанон (15,1 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (10,8 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. Добавляли воду при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали из смеси этанол/гептан с получением указанного в заголовке соединения (10 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12-1,22 (1Н, м), 1,47-1,58 (1Н, м), 1,75-1,91 (2Н, м), 2,14-2,32 (4Н, м), 2,35-2,44 (1Н, м), 2,47-2,49 (3Н, м), 2,71-2,85 (1Н, м), 3,80 (3Н, с), 3,82-3,92 (1Н, м), 7,47-7,50 (1Н, м), 7,50-7,53 (1Н, м), 7,89-7,95 (1Н, м), 9,47-9,67 (2Н, м), 10,25-10,32 (1Н, м).

Пример 23.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

А) Этил-(2E)-3-(4-бромтиофен-2-ил)акрилат.

Хлорид лития (453 мг) сушили в условиях высокого вакуума и добавляли ацетонитрил (40 мл). К этой смеси добавляли 4-бромтиофен-2-карбальдегид (2,00 г) и этилдиэтилфосфоноацетат (2,46 г) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли

1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,66 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,52 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18-1,31 (3H, м), 4,18 (2H, кв, J=7,07 Гц), 6,37 (1H, д, J=15,90 Гц), 7,58-7,89 (3H, м).

В) Этил-транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоксилат.

К суспензии триметилсульфоксония йодида (2,54 г) в ДМСО (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 461 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли раствор этил-(2E)-3-(4-бромтиофен-2-ил)акрилата (2,51 г) в ДМСО (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20 (3H, т, J=7,19 Гц), 1,35-1,54 (2H, м), 1,97 (1H, ддд, J=8,42, 5,40, 3,98 Гц), 2,58-2,67 (1H, м), 4,05-4,16 (2H, м), 6,98 (1H, дд, J=1,51, 0,76 Гц), 7,46 (1H, д, J=1,51 Гц).

С) транс-2-(4-Бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Этил-транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоксилат (1,27 г) растворяли в ТГФ (5 мл) и этаноле (5 мл), добавляли 8 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,44 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,29-1,50 (2H, м), 1,78-1,87 (1H, м), 2,54-2,63 (1H, м), 6,97 (1H, дд, J=1,51, 0,76 Гц), 7,45 (1H, д, J=1,51 Гц), 12,49 (1H, уш.с).

Д) трет-Бутил(транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты)карбамат.

К смеси транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (1,10 г) и трет-бутилового спирта (10 мл) добавляли триэтиламин (0,745 мл) и дифенилфосфорилазид (1,15 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (930 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,04-1,23 (2H, м), 1,38 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, J=9,09, 6,06, 3,03 Гц), 2,61 (1H, уш.с), 6,80 (1H, д, J=0,76 Гц), 7,22-7,34 (1H, м), 7,38 (1H, д, J=1,51 Гц).

Е) Метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты)карбамат.

Смесь трет-бутил(транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты)карбамата (925 мг), триэтиламина (0,810 мл), дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (425 мг) и метанола (100 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали и промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и водой и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (813 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,08-1,23 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,08 (1H, ддд, J=9,18, 6,34, 3,03 Гц), 2,60 (1H, уш.с), 3,76 (3H, с), 7,08-7,15 (1H, м), 7,29 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=1,51 Гц).

Ф) Метил-5-(транс-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты)карбамата гидрохлорид.

К смеси метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты)карбамата (450 мг) и этилацетата (5 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (3,78 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в метаноле и добавляли этилацетат. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (320 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,29 (1H, дт, J=7,76, 6,15 Гц), 1,47 (1H, ддд, J=10,13, 5,96, 4,73 Гц), 2,56 (1H, ддд, J=9,75, 6,15, 3,79 Гц), 2,81-2,94 (1H, м), 3,73-3,80 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=0,76 Гц), 8,12-8,18

(1Н, м), 8,51 (3Н, уш.с).

G) Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат.

Смесь метил-5-(транс-2-аминоциклогексил)тиофен-3-карбоксилата гидрохлорида (50,0 мг), гидрокарбоната натрия (44,9 мг), ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли циклопропанкарбальдегид (18,0 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и добавляли боргидрид натрия (12,1 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду при охлаждении льдом. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растворяли в ТГФ (3 мл). Добавляли триэтиламин (0,037 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,077 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (75,7 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,09-0,30 (2Н, м), 0,34-0,52 (2Н, м), 0,91-1,01 (1Н, м), 1,20-1,28 (1Н, м), 1,28-1,43 (10Н, м), 2,23-2,38 (1Н, м), 2,70-2,81 (1Н, м), 2,92 (1Н, дд, J=14,39, 7,19 Гц), 3,22 (1Н, дд, J=14,20, 7,00 Гц), 3,73-3,80 (3Н, м), 7,19 (1Н, дд, J=1,51, 0,76 Гц), 8,08 (1Н, д, J=1,51 Гц).

H) 5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновая кислота.

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (73,0 мг) растворяли в ТГФ (1,5 мл) и метаноле (1,5 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,260 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (66,5 мг).

MS: [M+2H-Boc]⁺ 238,2.

I) трет-Бутил(циклогексилметил)(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту (33,0 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (12,4 мг) и триэтиламин (0,027 мл) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотиазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (44,6 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (27,4 мг).

MS: [M+H]⁺ 435,3.

J) 5-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси трет-бутил(циклогексилметил)(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамата (27,0 мг) и этилацетата (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,310 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли на фракции методом LC/MS (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (содержащая 0,1% TFA)). Полученную фракцию экстрагировали этилацетатом и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (22,9 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,35-0,44 (2Н, м), 0,53-0,64 (2Н, м), 1,28-1,39 (1Н, м), 1,63-1,75 (1Н, м), 2,63 (3Н, с), 2,80 (1Н, дд, J=9,75, 6,15, 3,79 Гц), 2,90-2,99 (2Н, м), 7,51 (1Н, с), 8,45 (1Н, д, J=1,51 Гц), 9,57 (2Н, уш.с), 10,08 (1Н, уш.с), 12,36-13,00 (1Н, м).

Пример 24.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) 5-(транс-2-((трет-Бутиксикарбонил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоновая кислота.

Метил-5-(транс-2-((трет-бутиксикарбонил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксилат (450 мг) растворяли в метаноле (5 мл) и ТГФ (5 мл), добавляли 2 моль/л водного раствора гидроксида натрия (1,89 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (385 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,02-1,23 (2Н, м), 1,39 (9Н, с), 2,07 (1Н, ддд, J=9,09, 6,25, 3,22 Гц), 2,59 (1Н, уш.с), 7,07 (1Н, д, J=0,76 Гц), 7,28 (1Н, уш.с), 7,97 (1Н, д, J=1,51 Гц), 12,61 (1Н, уш.с).

Б) N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадии G и H, и примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 25.

4-(транс-2-Аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

4-(транс-2-((трет-Бутиксикарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (50 мг), 1-метил-1Н-пиразол-4-амина гидрохлорид (27 мг) и триэтиламин (0,094 мл) растворяли в ДМФА (1,0 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (77 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом, промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К смеси полученного остатка и этилацетата (2,0 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (2,0 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (55 мг).

MS: [M-2HCl+H]⁺ 277,1.

Пример 26.

4-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

К смеси 4-(транс-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (15 мг) и этилацетата добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К смеси полученного остатка и этилацетата добавляли раствор фумаровой кислоты (4,13 мг) в этаноле при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (9,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ 0,26-0,36 (2Н, м), 0,58-0,69 (2Н, м), 1,01-1,12 (1Н, м), 1,13-1,22 (1Н, м), 1,30-1,40 (1Н, м), 2,10-2,20 (1Н, м), 2,55 (3Н, с), 2,67 (3Н, с), 2,72-2,79 (1Н, м), 2,83-2,90 (2Н, м), 6,63-6,72 (1Н, м), 7,52-7,65 (1Н, м).

Пример 27.

4-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

А) Этил-(E)-3-(5-бромтиофен-3-ил)акрилат.

К суспензии хлорида лития (174 мг) и ацетонитрила (15 мл) добавляли 5-бромтиофен-3-карбальдегид (770 мг) и этилдиэтилфосфоноацетат (0,840 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,638 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,01 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,19-1,29 (3Н, м), 4,11-4,23 (2Н, м), 6,48 (1Н, д, J=15,90 Гц), 7,53 (1Н, д, J=15,0 Гц), 7,74 (1Н, д, J=1,51 Гц), 7,98 (1Н, д, J=1,51 Гц).

Б) Этил-транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклогексилкарбоксилат.

К суспензии триметилсульфоксоний йодида (1,01 г) в ДМСО (10 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 184 мг) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин.

К реакционной смеси добавляли смесь этил-(E)-3-(5-бромтиофен-3-ил)акрилата (1,00 г) и ДМСО (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (263 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,24 (3Н, м), 1,27-1,42 (2Н, м), 1,92 (1Н, ддд, J=8,33, 5,30, 4,16 Гц), 2,44 (1Н, ддд, J=9,18, 6,72, 4,16 Гц), 4,03-4,14 (2Н, м), 7,09 (1Н, д, J=1,89 Гц), 7,32 (1Н, д, J=1,51 Гц).

С) транс-2-(5-Бромтиофен-3-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

Этил-транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклогексанкарбоксилат (260 мг) растворяли в ТГФ (2 мл) и этаноле (2 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,18 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (215 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22-1,40 (2Н, м), 1,78 (1Н, ддд, J=8,33, 5,30, 4,16 Гц), 2,39 (1Н, ддд, J=9,09, 6,44, 4,16 Гц), 7,08 (1Н, д, J=1,51 Гц), 7,30 (1Н, д, J=1,51 Гц), 12,35 (1Н, уш.с).

Д) трет-Бутил-(транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

К смеси транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (230 мг) и трет-бутилового спирта (3 мл) добавляли триэтиламин (0,156 мл) и дифенилфосфорилазид (0,241 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (205 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,92-1,10 (2Н, м), 1,34-1,41 (9Н, м), 1,87 (1Н, ддд, J=9,28, 6,25, 3,41 Гц), 2,53-2,65 (1Н, м), 7,00 (1Н, д, J=1,51 Гц), 7,12 (1Н, д, J=1,51 Гц), 7,20 (1Н, уш.с).

Е) Метил-4-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксилат.

Смесь трет-бутил(транс-2-(5-бромтиофен-3-ил) циклогексил) карбамата (330 мг), триэтиламина (0,289 мл), дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (152 мг) и метанола (30 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и водой и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (253 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,99-1,12 (2Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,88-1,98 (1Н, м), 2,60 (1Н, уш.с), 3,80 (3Н, с), 7,22 (1Н, уш.с), 7,50 (1Н, д, J=1,51 Гц), 7,59 (1Н, д, J=1,51 Гц).

Ф) 4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Метил-4-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксилат (250 мг) растворяли в ТГФ (4 мл) и метаноле (4 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,05 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислоты при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (235 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,96-1,12 (2Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,92 (1Н, ддд, J=9,18, 6,34, 3,03 Гц), 2,58 (1Н, уш.с), 7,22 (1Н, уш.с), 7,39-7,46 (1Н, м), 7,50 (1Н, д, J=1,51 Гц), 12,99 (1Н, уш.с).

Г) трет-Бутил(транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоновую кислоту (80,0 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (35,8 мг) и триэтиламин (0,079 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (129 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (58,2 мг).

MS: [M+H]⁺ 381,2.

Н) 4-(транс-2-Аминоциклогорил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогорил)карбамата (55,0 мг) и этилацетата (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,361 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (26,3 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-1,23 (1Н, м), 1,44 (1Н, дд, J=10,03, 5,87, 4,54 Гц), 2,43 (1Н, дд, J=9,75, 6,15, 3,41 Гц), 2,62 (3Н, с), 2,81 (1Н, дд, J=7,76, 3,98 Гц), 7,73 (1Н, с), 7,92-8,19 (1Н, м), 8,54 (3Н, уш.с).

І) 4-(транс-2-((Циклогорилметил)амино)циклогорил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогорил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (24,0 мг), гидрокарбоната натрия (14,3 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклогоранкарбальдегид (5,71 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (3,86 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (17,6 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,30-0,44 (2Н, м), 0,50-0,68 (2Н, м), 1,05-1,17 (1Н, м), 1,19-1,32 (1Н, м), 1,52-1,66 (1Н, м), 2,55-2,67 (4Н, м), 2,86-3,00 (3Н, м), 7,75 (1Н, с), 8,07 (1Н, уш.с), 9,37-9,60 (2Н, м).

Пример 28.

4-(транс-2-((Циклогорилметил)амино)циклогорил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогорил)карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогорил)тиофен-2-карбоновую кислоту (150 мг), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (100 мг) и триэтиламин (0,295 мл) растворяли в ДМФА (6 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотиазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (242 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (211 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,92-1,12 (2Н, м), 1,33-1,42 (9Н, м), 1,48-1,69 (2Н, м), 1,79-2,14 (7Н, м), 2,62 (1Н, уш.с), 3,92 (1Н, д, J=7,57 Гц), 7,22 (1Н, уш.с), 7,31 (1Н, с), 7,55 (1Н, д, J=1,14 Гц), 8,20 (1Н, д, J=7,95 Гц).

В) 4-(транс-2-Аминоциклогорил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогорил)карбамата (210 мг) и этилацетата (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,31 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (108 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 301,2.

С) 4-(транс-2-((Циклогорилметил)амино)циклогорил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогорил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклогоранкарбальдегид (7,49 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и

к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием, промывали этилацетатом и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (18,1 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,36 (2Н, уш.с), 0,59 (2Н, уш.с), 0,97-1,34 (2Н, м), 1,45-1,68 (3Н, м), 1,80-2,13 (6Н, м), 2,94 (3Н, д, J=7,57 Гц), 3,92 (2Н, уш.с), 7,44-7,75 (2Н, м), 8,23 (1Н, д, J=8,33 Гц), 9,19 (1Н, уш.с).

Пример 29.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексилпропил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (10,7 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (14,8 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,11-1,33 (1Н, м), 1,42-2,20 (15Н, м), 2,93 (1Н, уш.с), 3,38-3,55 (2Н, м), 3,92 (3Н, д, J=10,60 Гц), 7,43-7,71 (2Н, м), 8,23 (1Н, д, J=6,82 Гц), 9,43 (1Н, уш.с).

Пример 30.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексилпропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил(транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексилпропил)карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексилпропил)тиофен-3-карбоновую кислоту (100 мг), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (66,6 мг) и триэтиламин (0,197 мл) растворяли в ДМФА (4 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурона (161 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (92,1 мг).

MS: [M+H]⁺ 401,2.

Б) 5-(транс-2-Аминоциклогексилпропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексилпропил)карбамата (90,0 мг) и этилацетата (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,562 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (76,8 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 301,2.

С) 5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексилпропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-(транс-2-аминоциклогексилпропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (7,49 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (14,6 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,38 (2H, m, J=3,41 Гц), 0,58 (2H, d, J=6,44 Гц), 1,07 (1H, уш.с), 1,20-1,38 (1H, m), 1,45-1,68 (3H, m), 1,86 (3H, m), 2,03 (3H, m), 2,69 (2H, m), 2,95 (2H, d, J=7,19 Гц), 3,93 (1H, уш.с), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,05 (1H, d, J=7,95 Гц), 9,26 (2H, уш.с).

Пример 31.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)цикло пропил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-(транс-2-аминоцикло пропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (10,7 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (18,1 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25-1,41 (1H, m), 1,62 (5H, d, J=10,60 Гц), 1,77-2,15 (9H, m), 2,62-2,80 (1H, m), 2,89-3,08 (1H, m), 3,39-3,59 (1H, m), 3,92 (3H, d, J=9,47 Гц), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,04 (1H, d, J=7,95 Гц), 9,44 (2H, уш.с).

Пример 32.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)цикло пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил(2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикло пропил)карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)цикло пропил)тиофен-3-карбоновую кислоту (50,0 мг), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (19,6 мг) и триэтиламин (0,049 мл) растворяли в ДМФА (2 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (81,0 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (61,8 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,99-1,11 (1H, m), 1,12-1,21 (1H, m), 1,39 (9H, с), 1,44-1,62 (2H, m), 1,72 (2H, дд, J=12,49, 2,27 Гц), 2,06 (1H, ддд, J=8,99, 5,77, 3,41 Гц), 2,62 (1H, уш.с), 3,33-3,42 (2H, m), 3,80-4,00 (3H, m), 7,17 (1H, с), 7,28 (1H, уш.с), 7,83 (1H, d, J=1,51 Гц), 8,00 (1H, d, J=7,95 Гц).

Б) 5-(транс-2-Аминоцикло пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикло пропил)-карбамата (59,0 мг) и этилацетата (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,402 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (45,5 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17-1,31 (1H, m), 1,40-1,62 (3H, m), 1,64-1,79 (2H, m), 2,55 (1H, тд, J=6,44, 3,41 Гц), 2,75-2,88 (1H, m), 3,29-3,45 (2H, m), 3,79-4,01 (3H, m), 7,24-7,32 (1H, m), 7,94 (1H, d, J=1,51 Гц), 8,08 (1H, d, J=7,95 Гц), 8,55 (3H, d, J=2, 65 Гц).

С) 5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)цикло пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-(транс-2-аминоцикло пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (43,0 мг), гидрокарбоната натрия (29,8 мг), ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (11,9 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (8,06 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали последовательно водой и насыщенным раствором соли. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке

соединения (29,8 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,31-0,44 (2Н, м), 0,51-0,66 (2Н, м), 0,98-1,15 (1Н, м), 1,21-1,38 (1Н, м), 1,42-1,66 (3Н, м), 1,66-1,81 (2Н, м), 2,70 (1Н, ддд, J=9,66, 6,25, 3,41 Гц), 2,91-3,01 (3Н, м), 3,33-3,45 (2Н, м), 3,78-4,04 (3Н, м), 7,28 (1Н, с), 7,95 (1Н, д, J=1,51 Гц), 8,06 (1Н, д, J=7,57 Гц), 9,30 (2Н, уш.с).

Пример 33.

5-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

А) Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксилат.

К смеси метил-5-(транс-2-аминоциклогексил)-тиофен-3-карбоксилата гидрохлорида (100 мг), гидрокарбоната натрия (90,0 мг), ТГФ (4 мл) и метанола (4 мл) добавляли циклобутанон (36,0 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (24,3 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ТГФ (3 мл) и добавляли триэтиламин (0,090 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,120 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (98,9 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,23-1,33 (2Н, м), 1,37 (9Н, с), 1,45-1,68 (2Н, м), 2,01-2,32 (5Н, м), 2,62 (1Н, ддд, J=7,10, 5,02, 3,41 Гц), 3,77 (3Н, с), 3,92-4,09 (1Н, м), 7,14-7,21 (1Н, м), 8,08 (1Н, д, J=1,51 Гц).

В) 5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоновая кислота.

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксилат (95,0 мг) растворяли в ТГФ (2 мл) и метаноле (2 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,338 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90,1 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,22-1,32 (2Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,48-1,67 (2Н, м), 2,04-2,30 (5Н, м), 2,61 (1Н, ддд, J=7,29, 4,45, 3,41 Гц), 3,94-4,07 (1Н, м), 7,11-7,15 (1Н, м), 7,99 (1Н, д, J=1,51 Гц), 12,60 (1Н, уш.с).

С) трет-Бутилциклобутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоновую кислоту (45,0 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (18,4 мг) и триэтиламин (0,028 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (60,8 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (38,3 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,14-1,43 (11Н, м), 1,48-1,69 (2Н, м), 2,04-2,34 (5Н, м), 2,58-2,67 (4Н, м), 4,03 (1Н, квинт, J=8,52 Гц), 7,47 (1Н, с), 8,36 (1Н, д, J=1,14 Гц), 12,64 (1Н, уш.с).

Д) 5-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

К смеси трет-бутилциклобутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамата (36,0 мг) и этилацетата (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,207 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (26,5 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,17 (1Н, т, J=7,00 Гц), 1,26-1,42 (1Н, м), 1,56-1,68 (1Н, м), 1,74-1,92 (2Н, м), 2,29 (4Н, д, J=13,63), 2,69-3,11 (3Н, м), 3,60-4,26 (2Н, м), 7,42 (1Н, с), 8,45 (1Н, уш.с), 9,67-10,18 (1Н, м), 13,03 (1Н, уш.с).

Пример 34.

5-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутилциклогексил(транс-2-(4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутиламино)циклогексил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту (45,0 мг), 1-метил-1Н-пиразол-4-амин (15,5 мг) и триэтиламин (0,028 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (60,8 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (24,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,20-1,35 (2Н, м), 1,36-1,42 (9Н, м), 1,47-1,70 (2Н, м), 2,01-2,34 (5Н, м), 2,57-2,67 (1Н, м), 3,76-3,85 (3Н, м), 3,93-4,15 (1Н, м), 7,30 (1Н, д, J=0,76 Гц), 7,50 (1Н, с), 7,93 (2Н, с), 10,11 (1Н, с).

Б) 5-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутилциклогексил(транс-2-(4-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамата (22,0 мг) и этилацетата (1 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,132 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (11,2 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,24-1,38 (1Н, м), 1,51-1,66 (1Н, м), 1,72-1,90 (2Н, м), 2,12-2,40 (4Н, м), 2,74 (1Н, ддд, J=9,94, 6,15, 3,22 Гц), 2,82-2,96 (1Н, м), 3,75-3,95 (4Н, м), 7,29-8,12 (4Н, м), 9,76 (2Н, уш.с), 10,26 (1Н, с).

Пример 35.

4-(транс-2-(Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиазол-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) Этил-(E)-3-(2-бромтиазол-4-ил)акрилат.

К суспензии хлорида лития (450 мг) в ацетонитриле (30 мл) добавляли 2-бромтиазол-4-карбальдегид (2,00 г) и этилдиэтилфосфоноацетат (2,17 мл) при 0°C и смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 5 мин. К реакционной смеси добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,65 мл) при 0°C и смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,34 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25 (3Н, т, J=7,00 Гц), 4,19 (2Н, кв, J=6,94 Гц), 6,54 (1Н, д, J=15,52 Гц), 7,60 (1Н, д, J=15,52 Гц), 8,14 (1Н, с).

Б) Этил-транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексилкарбоксилат.

К суспензии триметилсульфоксоний йодида (2,35 г) в ДМСО (20 мл) добавляли гидрид натрия (50% в масле, 512 мг) в атмосфере азота и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли смесь этил-(E)-3-(2-бромтиазол-4-ил)акрилата (2,33 г) и ДМСО (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду при 0°C и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (912 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,23 (3Н, м), 1,39-1,48 (2Н, м), 1,93-2,03 (1Н, м), 2,56-2,65 (1Н, м), 4,09 (2Н, кв, J=6,94 Гц), 7,56 (1Н, с).

С) транс-2-(2-Бромтиазол-4-ил)циклогексилкарбоновая кислота.

Этил-транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексилкарбоксилат (905 мг) растворяли в ТГФ (5 мл) и этаноле (5 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (4,10 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористово-дородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (809 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,32-1,45 (2Н, м), 1,88 (1Н, ддд, J=8,24, 5,40, 4,16 Гц), 2,53-2,60 (1Н, м), 7,54 (1Н, с), 12,42 (1Н, уш.с).

D) трет-Бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексил)карбамат.

К смеси транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (805 мг) и трет-бутилового спирта (10 мл) добавляли триэтиламин (0,543 мл) и дифенилфосфорилазид (0,838 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (514 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,14 (2Н, м), 1,37 (9Н, с), 2,06 (1Н, тд, J=7,57, 3,03 Гц), 2,79 (1Н, уш.с), 7,24 (1Н, уш.с), 7,36 (1Н, с).

E) транс-2-(2-Бромтиазол-4-ил)циклогексанамина гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексил)карбамата (200 мг) и этилацетата (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,57 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (158 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,24 (1Н, дт, J=7,95, 6,06 Гц), 1,36-1,46 (1Н, м), 2,56 (1Н, дд, J=9,75, 6,15, 3,41 Гц), 2,81-2,95 (1Н, м), 7,56 (1Н, с), 8,54 (3Н, уш.с).

F) транс-2-(2-Бромтиазол-4-ил)-N-(циклогексилметил)циклогексанамин.

Смесь транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексанамина гидрохлорида (100 мг), гидрокарбоната натрия (131 мг), ТГФ (3 мл) и метанола (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли циклогексанкарбальдегид (32,9 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и добавляли боргидрид натрия (22,2 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат и воду при охлаждении льдом. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (НН, гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (84,4 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,02-0,09 (2Н, м), 0,33-0,41 (2Н, м), 0,76-0,89 (1Н, м), 0,90-1,03 (2Н, м), 1,87-2,02 (1Н, м), 2,36-2,47 (4Н, м), 7,27 (1Н, с).

G) трет-Бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексил)(циклогексилметил)карбамат.

транс-2-(2-Бромтиазол-4-ил)-N-(циклогексилметил)циклогексанамин (81,0 мг) растворяли в ТГФ (4 мл) и триэтиламине (0,062 мл) и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,103 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и экстрагировали этилацетатом и водой. Органический слой промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,28 (2Н, м), 0,33-0,53 (2Н, м), 0,87-1,03 (1Н, м), 1,24 (2Н, дд, J=7,57, 6,44 Гц), 1,35 (9Н, с), 2,18-2,33 (1Н, м), 2,79-2,99 (2Н, м), 3,21 (1Н, дд, J=14,39, 6,82 Гц), 7,44 (1Н, с).

H) Метил-4-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиазол-2-карбоксилат.

Смесь трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклогексил)(циклогексилметил)карбамата (80,0 мг), триэтиламина (0,060 мл), дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (31,4 мг) и метанола (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). После охлаждения до комнатной температуры нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и водой и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (76,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,05-0,28 (2Н, м), 0,32-0,53 (2Н, м), 0,87-1,05 (1Н, м), 1,27-1,37 (11Н, м), 2,36 (1Н, тд, J=7,86, 3,22 Гц), 2,87-3,03 (2Н, м), 3,22 (1Н, дд, J=14,39, 6,82 Гц), 3,82-3,93 (3Н, м), 7,85 (1Н, с).

I) 4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиазол-2-карбоновая кислота.

Метил-4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиазол-2-карбоксилат (93,0 мг) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,330 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

соединения (78,9 мг).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2.

J) трет-Бутил(циклогексилметил)(транс-2-(2-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиазол-4-ил)циклогексил)карбамат.

4-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)циклогексилметил)амино)циклогексил)карбамат-2-карбоновую кислоту (38,0 мг), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (21,2 мг) и триэтиламин (0,063 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (51,2 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (17,6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,07-0,28 (2H, м), 0,32-0,54 (2H, м), 0,90-1,04 (1H, м), 1,23-1,42 (11H, м), 1,64-1,95 (5H, м), 1,99-2,12 (3H, м), 2,29 (1H, ддд, $J=9,47, 6,25, 3,22$ Гц), 2,94-3,07 (2H, м), 3,10-3,25 (1H, м), 3,96 (1H, д, $J=7,95$ Гц), 7,66 (1H, с), 8,54 (1H, д, $J=8,71$ Гц).

K) 4-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)карбамат-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(циклогексилметил) (транс-2-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиазол-4-ил)циклогексил)карбамата (16,0 мг) и этилацетата (1,5 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,088 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (10,1 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,36 (2H, д, $J=4,16$ Гц), 0,57 (2H, д, $J=6,44$ Гц), 1,00-1,18 (1H, м), 1,33-1,49 (1H, м), 1,55-1,67 (1H, м), 1,68-1,87 (4H, м), 2,05 (3H, уш.с), 2,76-2,85 (1H, м), 2,94 (2H, д, $J=6,44$ Гц), 3,13 (1H, уш.с), 3,97 (2H, уш.с), 7,78 (1H, с), 8,59 (1H, д, $J=8,71$ Гц), 9,33-9,67 (2H, м).

Пример 36.

5-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)карбамат-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) транс-2-(5-Бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоновая кислота.

К смеси гидроксида лития моногидрата (12,7 г), воды (100 мл) и метанола (100 мл) добавляли этил-транс-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбонат (16,7 г) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 ч метанол выпаривали при пониженном давлении. Водный слой промывали дихлорметаном, подкисляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (14,7 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,35-1,40 (1H, м), 1,65-1,69 (1H, м), 1,90-1,94 (1H, м), 2,67-2,72 (1H, м), 6,61 (1H, д, $J=3,6$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=3,6$ Гц).

В) трет-Бутил(2-(5-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

транс-2-(5-Бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоновую кислоту (14,7 г) растворяли в ацетоне (150 мл), добавляли триэтиламин (9,03 г) и затем добавляли этилхлорформиат (9,68 г) при -20°C. После перемешивания при температуре от -10 до -20°C в течение 2 ч добавляли смесь азота натрия (6,57 г) и воды (20 мл) и смесь перемешивали при температуре от -10 до -20°C в течение 3 ч. Ацетон выпаривали путем концентрирования при пониженном давлении и добавляли воду (150 мл) и толуол (150 мл). Водный слой экстрагировали два раза толуолом (100 мл). Объединенный экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до 150 мл при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли трет-бутиловый спирт (25 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (8,66 г).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,15 (2H, т, $J=6, 8$ Гц), 1,46 (9H, с), 2,08-2,13 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 4,81 (1H, с), 6,57 (1H, д, $J=3,2$ Гц), 6,82 (1H, д, $J=3,2$ Гц).

С) транс-2-(5-Бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбонамина гидрохлорид.

К смеси трет-бутил(2-(5-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамата (200 мг) и этилацетата (5 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,57 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (135 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,23 (1H, дт, $J=7,95, 6,25$ Гц), 1,36-1,51 (1H, м), 2,47-2,54 (1H, м), 2,73-2,85 (1H, м), 6,75 (1H, дд, $J=3,79, 1,14$ Гц), 6,99-7,10 (1H, м), 8,50 (2H, уш.с).

D) трет-Бутил(2-транс-(5-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

К смеси транс-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбонамина гидрохлорида (130 мг), гидрокарбоната натрия (107 мг), ТГФ (4 мл) и метанола (4 мл) добавляли циклогексилкарбальдегид (43,0 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и

затем при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (29,0 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ТГФ (5 мл), добавляли триэтиламин (0,094 мл) и ди-трет-бутилдикарбонат (0,156 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,08-0,27 (2H, м), 0,35-0,52 (2H, м), 0,88-1,06 (1H, м), 1,14-1,24 (1H, м), 1,25-1,34 (1H, м), 1,39 (9H, с), 2,20-2,32 (1H, м), 2,65-2,77 (1H, м), 2,93 (1H, дд, J=14,39, 6,82 Гц), 3,18 (1H, дд, J=14,39, 6,82 Гц), 6,71 (1H, дд, J=3,79, 0,76 Гц), 7,02 (1H, д, J=3,79 Гц).

Е) Метил-5-(транс-2-((трет-бутоxикарбонил)(цикlopропилметил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоксилат.

Смесь трет-бутил(2-транс-(5-бромтиофен-2-ил)цикlopропил)(цикlopропилметил)карбамата (155 мг), триэтиламин (0,116 мл), дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (60,9 мг) и метанола (15 мл) перемешивали при 90°C в течение 8 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). После охлаждения до комнатной температуры нерастворимое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом и водой и органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (138 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,30 (2H, м), 0,33-0,52 (2H, м), 0,84-1,05 (1H, м), 1,23-1,33 (1H, м), 1,35-1,49 (10H, м), 2,39 (1H, ддд, J=9,47, 6,25, 3,22 Гц), 2,76-2,87 (1H, м), 2,88-3,02 (1H, м), 3,20 (1H, дд, J=14,20, 7,00 Гц), 3,73-3,82 (3H, м), 6,96 (1H, д, J=3,79 Гц), 7,63 (1H, д, J=3,79 Гц).

Ф) 5-(транс-2-((трет-Бутоxикарбонил)(цикlopропилметил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоxикарбонил)(цикlopропилметил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоксилат (130 мг) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (0,462 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (125 мг).

MS: [M+2H-(Boc)]⁺ 238,2.

Г) трет-Бутил(цикlopропилметил)(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикlopропил)карбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутоxикарбонил)(цикlopропилметил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоновую кислоту (35,0 мг), 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (19,6 мг) и триэтиламин (0,058 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурона (47,3 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (42,3 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,08-0,28 (2H, м), 0,34-0,52 (2H, м), 0,88-1,04 (1H, м), 1,18-1,27 (1H, м), 1,32-1,42 (10H, м), 1,50-1,69 (2H, м), 1,77-1,96 (3H, м), 1,97-2,13 (3H, м), 2,32 (1H, м), 2,70-2,80 (1H, м), 2,89-3,04 (1H, м), 3,10-3,26 (1H, м), 3,91 (1H, д, J=7,57 Гц), 6,86 (1H, д, J=3,79 Гц), 7,58 (1H, д, J=3,79 Гц), 8,16 (1H, д, J=7,57 Гц).

Н) 5-(транс-2-((Цикlopропилметил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

трет-Бутил(цикlopропилметил)(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикlopропил)карбамат (40,0 мг) растворяли в этилацетате (3 мл), добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,220 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,31-0,44 (2H, м), 0,51-0,64 (2H, м), 0,97-1,15 (1H, м), 1,23-1,40 (1H, м), 1,50-1,72 (3H, м), 1,78-2,10 (6H, м), 2,74 (1H, ддд, J=9,84, 6,25, 3,60 Гц), 2,87-3,05 (3H, м), 3,82-4,00 (1H, м), 6,93 (1H, д, J=3,79 Гц), 7,63 (1H, д, J=3,79 Гц), 8,25 (1H, д, J=7,95 Гц), 9,39 (2H, уш.с).

Пример 37.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид.

А) трет-Бутил(циклогексилметил)(транс-2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексилкарбамат.

5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоновую кислоту (35,0 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (13,1 мг) и триэтиламин (0,029 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (47,3 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (23,7 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,08-0,31 (2H, м), 0,35-0,53 (2H, м), 0,90-1,07 (1H, м), 1,20-1,50 (11H, м), 2,33-2,45 (1H, м), 2,62 (3H, с), 2,78-2,88 (1H, м), 2,90-3,07 (1H, м), 3,19 (1H, дд, J=14,39, 6,82 Гц), 6,98 (1H, д, J=3,79 Гц), 8,08 (1H, уш.с), 12,85 (1H, уш.с).

Б) 5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси трет-бутил(циклогексилметил)(транс-2-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексилкарбамата (22,0 мг) и этилацетата (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,127 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом и метанолом с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,32-0,44 (2H, м), 0,51-0,65 (2H, м), 0,97-1,19 (1H, м), 1,30-1,45 (1H, м), 1,65-1,81 (1H, м), 2,62 (3H, с), 2,78-2,90 (1H, м), 2,96 (2H, д, J=5,68 Гц), 3,01-3,11 (1H, м), 3,86 (2H, с), 7,06 (1H, д, J=3,79 Гц), 8,09 (1H, с), 9,55 (2H, уш.с).

Пример 38.

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

А) Метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое).

Б) Метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое).

Рацемат (16,9 г) метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата фракционировали при помощи SFC (колонка: CHIRALPAK AD, 20 мм в.д. × 250 мм дл, изготовитель Daicel Corporation, подвижная фаза: диоксид углерода/метанол=820/180) и полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (7,23 г), имеющего короткое время удерживания, и указанного в заголовке соединения (7,39 г), имеющего долгое время удерживания.

Метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,07-1,25 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,08 (1H, ддд, J=9,09, 6,25, 3,22 Гц), 2,60 (1H, д, J=5,30 Гц), 3,76 (3H, с), 7,08-7,14 (1H, м), 7,29 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=1,14 Гц).

ВЭЖХ время удерживания 2,859 мин (колонка: CHIRALPAK ADH (торговое название), 4,6 мм в.д. × 150 мм дл, подвижная фаза: диоксид углерода/метанол=820/180, скорость потока: 4,0 мл/мин, температура: 35°C, детекция: УФ 220 нм, концентрация: 0,5 мг/мл, объем вводимой пробы: 0,005 мл).

Метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,08-1,24 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,08 (1H, ддд, J=8,99, 6,15, 3,03 Гц), 2,60 (1H, уш.с), 3,77 (3H, с), 7,12 (1H, дд, J=1,51, 0,76 Гц), 7,29 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, J=1,14 Гц).

ВЭЖХ время удерживания 1,950 мин (колонка: CHIRALPAK ADH (торговое название), 4,6 мм в.д. × 150 мм дл, подвижная фаза: диоксид углерода/метанол=820/180, скорость потока: 4,0 мл/мин, температура: 35°C, детекция: УФ 220 нм, концентрация: 0,5 мг/мл, объем вводимой пробы: 0,005 мл).

Метил-5-(транс-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое) был уточнен как представляющий собой метил-5-((1R,2R)-2-((трет-Бутилциклогексил)(амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат.

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое) был уточнен как представляющий собой метил-5-((1S,2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат.

С) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновая кислота [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое) (458 мг) растворяли в метаноле (5 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,93 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (435 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,22 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,07 (1H, дд, J=9,09, 6,06, 3,03 Гц), 2,59 (1H, д, J=7,57 Гц), 7,05-7,09 (1H, м), 7,28 (1H, уш.с), 7,97 (1H, д, J=1,51 Гц), 12,61 (1H, уш.с).

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновая кислота [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] была уточнена как представляющая собой 5-((1R,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту.

Д) трет-Бутил(транс-2-(4-(циклогексилкарбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (70,0 мг), циклогексанамин (23,1 мг) и триэтиламин (0,069 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (113 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (77,8 мг).

MS: [M+H]⁺ 351,3.

трет-Бутил(транс-2-(4-(циклогексилкарбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-(циклогексилкарбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

Е) 5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-циклогексилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси трет-бутил-(транс-2-(4-(циклогексилкарбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамата [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (75,0 мг) и этилацетат (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,535 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (56,2 мг).

MS: [M+H-(HCl)]⁺ 251,2.

5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-циклогексилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-циклогексилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Ф) N-Циклогексил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси 5-(транс-2-аминоциклогексил)-N-циклогексилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорида [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (53,0 мг), гидрокарбоната натрия (38,8 мг), ТГФ (3 мл) и метанола (3 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (22,2 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (10,5 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли

этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (38,9 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,28-1,39 (1Н, м), 1,39-1,75 (9Н, м), 1,78-1,92 (2Н, м), 1,93-2,06 (2Н, м), 2,73 (1Н, дд, J= 9,75, 6,34, 3,60 Гц), 2,99 (1Н, уш.с), 3,24-3,34 (2Н, м), 3,47 (1Н, уш.с), 3,85-4,02 (2Н, м), 4,15 (1Н, сxt, J=6,74 Гц), 7,29 (1Н, с), 7,94 (1Н, д, J=1,14 Гц), 8,02 (1Н, д, J=7,19 Гц), 9,54 (2Н, уш.с).

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой N-циклогексил-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 39.

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)].

Используя способ, подобный способу примера 38, получали указанное в заголовке соединение.

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)] был уточнен как представляющий собой N-циклогексил-5-((1S,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида.

Пример 40.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

А) трет-Бутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (70,0 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (31,3 мг) и триэтиламин (0,069 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния (113 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (37,6 мг).

MS: [M+H]⁺ 381,2.

трет-Бутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой трет-бутил((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

Б) 5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси трет-бутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамата [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (37,6 мг), этилацетата (2 мл) и метанола (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,247 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (34,5 мг).

MS: [M+H-(2HCl)]⁺ 281,1.

5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

С) N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси 5-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорида [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (33,0 мг), гидрокарбоната натрия (19,6 мг), ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид (12,8 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (5,30 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (19,6 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,16-1,41 (3H, м), 1,60-1,77 (3H, м), 1,84-2,06 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,70-2,84 (1H, м), 2,94-3,11 (3H, м), 3,29 (2H, т, J=11,93 Гц), 3,90-4,00 (2H, м), 7,51 (1H, с), 8,46 (1H, с), 9,26 (2H, уш.с).

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 41.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)].

Используя способ, подобный способу примера 40, получали указанное в заголовке соединение.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)] был уточнен как представляющий собой N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1S,2S)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 42.

5-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

А) трет-Бутил(транс-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

5-(транс-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (70,0 мг) растворяли в ДМФА (3 мл). Добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (27,5 мг), триэтиламин (0,069 мл) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриона (113 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоноч-

ной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (71,8 мг).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

трет-Бутил(транс-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой трет-бутил((1R,2R)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

В) 5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси трет-бутил(транс-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамата [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (69,5 мг) и этилацетата (2 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,474 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (53,6 мг).

MS: $[M+H-(2HCl)]^+$ 267,2.

5-(транс-2-Аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид. С) 5-(транс-2-(циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбониламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

К смеси 5-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорида [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбониламино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (51,0 мг), гидрокарбоната натрия (35,4 мг), ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл) добавляли циклогексанон (14,2 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (9,56 мг) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (28,7 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,03 (2H, д, J=6,06 Гц), 1,22-1,36 (1H, м), 1,43-1,62 (3H, м), 1,65-1,91 (4H, м), 2,11-2,32 (4H, м), 2,65 (1H, уш.с), 2,85 (1H, д, J=3,41 Гц), 3,77-4,00 (4H, м), 7,26 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=7,95 Гц), 9,49 (2H, уш.с).

5-(транс-2-(Циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 43.

5-(транс-2-(Циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)].

Используя способ, подобный способу примера 42, получали указанное в заголовке соединение.

5-(транс-2-(Циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)-циклогексил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1S,2S)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 44.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-бутил((1R,2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат.

5-((1R,2R)-2-((трет-Бутилциклогексил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид (400 мг) растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли 4,4-дифторциклогексанамина гидрохлорид (291 мг), триэтиламин (0,59 мл) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (644 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (680 мг). Указанное в заголовке соединение использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

MS: $[M+tBu(C_4H_9)_2+2H]^+$ 345,1.

Б) 5-((1R,2R)-2-Аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

трет-Бутил((1R,2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-карбамат (680 мг) и раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (500 мг).

MS: $[M+H-(HCl)]^+$ 301,1.

С) N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (62,0 мг), комплекса боран-2-пиколина (29,5 мг), метанола (2,0 мл) и уксусной кислоты (0,2 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (58,2 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH силикагеле (этилацетат/тексан) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из смеси этанол/гептан с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,27-1,41 (1Н, м), 1,49-1,72 (5Н, м), 1,77-2,16 (8Н, м), 2,61-2,73 (1Н, м), 2,89-3,08 (1Н, м), 3,26-3,39 (2Н, м), 3,40-3,55 (1Н, м), 3,83-4,02 (3Н, м), 7,24-7,31 (1Н, м), 7,92-7,98 (1Н, м), 7,99-8,08 (1Н, м), 8,99-9,48 (2Н, м).

Соединения примеров 45-59 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 45.

5-((1R,2R)-2-(цис-(4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид или 5-((1R,2R)-2-(транс-(4-аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 46.

5-((1R,2R)-2-(транс-(4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид или 5-((1R,2R)-2-(цис-(4-аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 47.

5-((1R,2R)-2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 48.

5-((1R,2R)-2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 49.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 50.

N-(2-Метил-1,3-тиадиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 51.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 52.

5-((1R,2R)-2-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 53.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 54.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 55.

N-(1,5-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 56.

N-Циклогексил-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 57.

4-(транс-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 58.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 59.

4-(транс-2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 60.

Тригидрохлорид 3-4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-2-тиенил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты

A) трет-Бутил-4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

Используя способ, подобный способу примера 2, получали указанное в заголовке соединение.

MS: $[M+H]^+$ 478,3.

B) трет-Бутил-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси трет-бутил-4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)амино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (301 мг), триэтиламина (127,0 мг) и ТГФ (4,0 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (355,0 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (213,0 мг).

MS: $[M+H]^+$ 574,1.

C) N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-трифтор-N-(пиперидин-4-илметил)-ацетамидо)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадия Н, получали указанное в заголовке соединение.

MS: $[M-HCl+H]^+$ 474,1.

D) трет-Бутил-3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)пропаноат.

К смеси N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-трифтор-N-(пиперидин-4-илметил)ацетамидо)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (50,0 мг), триэтиламина (10,9 мг) и этанола (2,0 мл) добавляли трет-бутилакрилат (12,6 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (44,0 мг).

MS: $[M+H]^+$ 602,1.

E) трет-Бутил-3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикло-пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропаноат.

К смеси трет-бутил-3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикло-пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропаноата (44,0 мг), метанола (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (1,0 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли воду при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг).

MS: $[M+H]^+$ 506,2.

F) Тригидрохлорид 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-2-тиенил)цикло-пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропановой кислоты.

Смесь трет-бутил-3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)цикло-пропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропаноата (30,0 мг) и раствора 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (1,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (33,0 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,29-1,41 (1Н, м), 1,44-1,64 (2Н, м), 1,72 (1Н, уш.с), 2,01 (3Н, д, J=12,49), 2,63 (3Н, с), 2,76-3,08 (7Н, м), 3,17-3,35 (3Н, м), 3,42-3,56 (2Н, м), 7,51 (1Н, с), 8,46 (1Н, д, J=1,14), 9,36-9,73 (2Н, м), 9,96-12,92 (2Н, м).

Соединения примеров 61-66 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 61.

4-(транс-2-(Циклобутиламино)цикло-пропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 62.

4-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)цикло-пропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 63.

4-(транс-2-(Циклобутиламино)цикло-пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 64.

4-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)цикло-пропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 65.

5-(транс-2-((Циклопропилметил)амино)цикло-пропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 66.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)цикло-пропил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 67.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)цикло-пропил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-(транс-2-аминоцикло-пропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамида гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (10,8 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (9,48 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин и добавляли боргидрид натрия (4,85 мг) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли этилацетатом. Добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (етилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (15,6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,22-1,36 (1Н, м), 1,49-1,75 (5Н, м), 1,78-2,09 (9Н, м), 2,53 (3Н, с), 2,64 (1Н, уш.с), 2,89 (1Н, уш.с), 3,45 (1Н, уш.с), 3,93 (3Н, д, J=10,98 Гц), 7,06 (1Н, с), 7,83 (1Н, д, J=7,95 Гц), 9,50 (2Н, уш.с).

Пример 68.

5-(транс-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 69.

5-(транс-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 5-(транс-2-аминоциклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (17,2 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклогексилкарбальдегид (7,32 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли боргидрид натрия (4,63 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли этилацетатом. Добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь перемешивали в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,35-0,45 (2Н, м), 0,55-0,65 (2Н, м), 1,03-1,20 (1Н, м), 1,24-1,36 (1Н, м), 1,59-1,70 (1Н, м), 2,60-2,75 (8Н, м), 2,86-3,02 (3Н, м), 7,47 (1Н, с), 9,51 (2Н, д, J=4,54 Гц).

Пример 70.

2-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 71.

5-((1R,2R)-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) ((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоксилат.

((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамин (1,040 г) растворяли в метаноле (3,2 мл) и дизопропиловом эфире (15,7 мл) при 40°C и добавляли транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоновую кислоту (900 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин при этой же температуре и добавляли метанол (8 мл). Реакционную смесь нагревали до 53°C для растворения осадка. Реакционную смесь охлаждали до 46°C и перемешивали при 46-47°C в течение 2 ч. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры (28°C) и перемешивали в течение ночи. Осадок собирали фильтрованием и полученное твердое вещество промывали смешанным растворителем этилацетат/гексан (1/5=этилацетат/гексан (об./об.), 4 мл) с получением указанного в заголовке соединения (594 мг, 95,7% д.и.).

MS: [M-H-(C₂₀H₃₁N)]⁻ 245,0.

Колонка: CHIROBIOTIC R 4,6 мм в.д. × 250 мм дл.

Элюент: Метанол/TEA/AA=1000/3/1 (об./об./об.).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 4,4 мин.

Температура: 30°C.

Детекция: УФ 254 нм.

Концентрация: 0,5 мг/мл.

Объем вводимой пробы: 0,010 мл.

Б) ((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоксилат.

((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексилкарбоксилат (290 мг, 95,7% д.и.) растворяли в этаноле (3,77 мл) и дизопропиловом эфире (1,45 мл) при 62°C и затем добавляли по каплям дизопропиловый эфир (8,12 мл) при 62°C. Смесь охлаждали до 46°C и перемешивали при 45-47°C в течение 2 ч. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры (28°C) и перемешивали в течение ночи. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием и полученное твердое вещество промывали этилацетатом/гексаном (1/5 = этилацетат/гексан (об./об.), 2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (246 мг, 99,6% д.и.).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,84 (3Н, с), 1,00-1,76 (19Н, м), 2,21-2,38 (2Н, м), 2,39-2,47 (2Н, м), 2,71-2,87 (2Н, м), 3,38-3,50 (2Н, м), 6,81-6,86 (1Н, м), 6,88-6,92 (1Н, м), 6,92-6,98 (1Н, м), 7,10-7,19 (1Н, м), 7,40 (1Н, д, J=1,5 Гц).

Колонка: CHIROBIOTIC R 4,6 мм в.д. × 50 мм дл.

Элюент: Метанол/TEA/AA=1000/3/1 (об./об./об.).

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания: 4,3 мин.

Температура: 30°C.

Детекция: УФ 254 нм

Концентрация: 0,5 мг/мл.

Объем вводимой пробы: 0,010 мл.

С) (1R,2R)-2-(4-Бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновая кислота.

К суспензии ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоксилата (26,8 г) в этилацетате (300 мл) добавляли 1 моль/л водный раствор гидроксида натрия (60,4 мл) и воду (200 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Водный слой отделяли и промывали этилацетатом (200 мл, два раза). К водному слою добавляли 2 моль/л хлористоводородной кислоты (35,2 мл) при охлаждении льдом при 0°C для доведения смеси от pH 2 до pH 3 и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл, два раза). Органический слой отделяли и экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,7 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,39 (1Н, дд, J=8,5, 6,4, 4,7 Гц), 1,64-1,73 (1Н, м), 1,90-1,98 (1Н, м), 2,66-2,78 (1Н, м), 6,75 (1Н, дд, J=1,5, 0,8 Гц), 7,02 (1Н, д, J=1,5 Гц).

Д) трет-Бутил-((1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

К раствору (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексанкарбоновой кислоты (15 г) и трет-бутилового спирта (150 мл) добавляли триэтиламин (10,15 мл) и дифенилфосфорилазид (13,07 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (14,6 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,04-1,24 (2Н, м), 1,38 (9Н, с), 2,07 (1Н, дд, J=9,18, 6,15, 3,22 Гц), 2,61 (1Н, уш.с), 6,80 (1Н, д, J=0,76 Гц), 7,27 (1Н, уш.с), 7,38 (1Н, д, J=1,51 Гц).

Е) Метил-5-((1R,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамата (7,2 г) в метаноле (180 мл) добавляли триэтиламин (6,31 мл) и дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (828 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Примеси в органическом слое удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка А.

К раствору трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклогексил)карбамата (7,2 г) в метаноле (180 мл) добавляли триэтиламин (6,31 мл) и дихлор (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладий (828 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Примеси в органическом слое удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка В.

Остатки А и В объединяли и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (11,1 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,25 (2Н, м), 1,35-1,42 (9Н, м), 2,08 (1Н, дд, J=9,18, 6,34, 3,03 Гц), 2,60 (1Н, уш.с), 3,76 (3Н, с), 7,12 (1Н, д, J=0,76 Гц), 7,28 (1Н, уш.с), 8,07 (1Н, д, J=1,51 Гц).

Ф) 5-((1R,2R)-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоновая кислота.

Используя способ, подобный способу примера 38, стадия С, получали указанное в заголовке соединение.

Г) трет-Бутил-((1R,2R)-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)карбамат.

Используя способ, подобный способу примера 42, стадия А, получали указанное в заголовке соединение.

H) 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 42, стадия В, получали указанное в заголовке соединение.

I) 5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорида (1,54 г), триэтиламина (2,12 мл), ТГФ (20 мл) и метанола (20 мл) добавляли циклогексанкарбальдегид (0,428 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли боргидрид натрия (0,231 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли в воду. Метанол и тетрагидрофуран выпаривали при пониженном давлении и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (тилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток кристаллизовали из смеси этанол/гептан с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,43 (2H, м), 0,51-0,64 (2H, м), 0,99-1,15 (1H, м), 1,24-1,37 (1H, м), 1,42-1,65 (3H, м), 1,67-1,78 (2H, м), 2,64-2,75 (1H, м), 2,90-3,04 (3H, м), 3,32-3,42 (2H, м), 3,79-4,00 (3H, м), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, д, J=1,5 Гц), 8,05 (1H, д, J=8,0 Гц), 9,25 (2H, уш.с).

Соединения примеров 72-80 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 72.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1S,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 73.

4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 74.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 75.

4-((1R,2S)-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 76.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 77.

4-((1S,2R)-2-((Циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 78.

4-((1S,2R)-2-((1-Циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 79.

4-((1R,2S)-2-((1-Циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 80.

5-((1R,2R)-2-((1-Циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 81.

N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-Бутил-((1R,2R)-2-4-((5-метилизоксазол-3-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклогексил)-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамат.

К смеси 5-((1R,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)тиофен-3-карбоновой кислоты (50,0 мг) и ТГФ (2 мл) добавляли изоксалихлорид (0,014 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, представляющего собой хлорангидрид кислоты.

К смеси 5-метилизоксазол-3-амина (19,3 мг), DMAP (8,01 мг) и пиридина (2 мл) добавляли смесь указанного выше хлорангидрида кислоты и ТГФ (1,5 мл) при 60°C и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым

раствором и сушили над сульфатом магния и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (17,2 мг).

MS: $[M\text{-Boc}+\text{H}]^+$ 362,3.

Б) N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)цикло-пропил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Используя способ, подобный способу примера 1, стадия Н, получали указанное в заголовке соединение.

Пример 82.

4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

А) (R)-2-Амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоксилат.

транс-2-(5-Бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоновую кислоту (47,8 г) и (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол (29,2 г) растворяли в этаноле (480 мл) при 57°C, добавляли дизопропиловый эфир (480 мл) и смесь охлаждали до 53°C. Реакционную смесь перемешивали при 53°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Осадок собирали фильтрованием и промывали смешанным растворителем этилацетат/гексан (1/2 = этилацетат/гексан (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (32,6 г, >99% д.и.).

MS: $[M\text{-H}\text{-}(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO})]^+$ 246,8.

Б) (R)-2-Амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоксилат/

(R)-2-Амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоксилат (32,5 г) растворяли в этаноле (430 мл) при 60°C, добавляли дизопропиловый эфир (850 мл) и смесь охлаждали до 55°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 1 ч и осадок собирали фильтрованием и промывали смешанным растворителем этилацетат/гексан (1/2 = этилацетат/гексан (об./об.)) с получением указанного в заголовке соединения (27,5 г, >99% д.и.).

MS: $[M\text{-H}\text{-}(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO})]^+$ 246,8.

С) (1R,2R)-2-(5-Бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоновая кислота/

К смеси (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоксилата (26,0 г) и этилацетата добавляли 1 моль/л водный раствор хлористоводородной кислоты и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16,1 г).

MS: $[M\text{-H}]^+$ 246,8.

Д) трет-Бутил-((1R,2S)-2-(5-бромтиофен-3-ил) циклопропил)карбамат/

К смеси (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопранкарбоновой кислоты (16,0 г) и трет-бутилового спирта (200 мл) добавляли триэтиламин (10,8 мл) и дифенилфосфорилазид (16,7 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и при 80°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (18,1 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,91-1,11 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,87 (1H, дд, J=9,28, 6,25, 3,41 Гц), 2,56 (1H, с), 7,00 (1H, д, J=1,89 Гц), 7,12 (1H, д, J=1,89 Гц), 7,18 (1H, уш.с).

Е) метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклоопропил)тиофен-2-карбоксилат

К смеси трет-бутил-((1R,2S)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклоопропил)карбамата (9,00 г) и метанола (200 мл) добавляли триэтиламин (7,88 мл) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-пallадий(II) дихлорид (1,04 г) и смесь нагревали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали через целин и промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом и водой. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением остатка А.

К смеси трет-бутил-((1R,2S)-2-(5-бромтиофен-3-ил) циклопропил) карбамата (9,00 г) и метанола (200 мл) добавляли триэтиламин (7,88 мл) и 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-пallадий(II) дихлорид (1,04 г) и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали через целин и промывали метанолом и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом и водой. Экстракт и остатки А объединяли, промывали 5% водным раствором аммиака (два раза), водным раствором N-ацетил-L-цистеина (два раза), водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гек-

сан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (15,2 г).

MS: [M+H]⁺ 198,1.

F) 4-((1S,2R)-2-((трет-Бутоxикарбонил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоновая кислота.

К раствору метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоxикарбонил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоксилата (15,2 г) в ТГФ (50 мл), метаноле (50 мл) добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (63,9 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали дизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (13,4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00-1,11 (2H, м), 1,34-1,42 (9H, м), 1,92 (1H, дд, J=9,09, 6,25, 3,22 Гц), 2,54-2,66 (1H, м), 7,21 (1H, уш.с), 7,42 (1H, д, J=1,14 Гц), 7,50 (1H, д, J=1,51 Гц), 12,99 (1H, уш.с).

G) трет-Бутил((1R,2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)цикlopропил)-карбамат.

К раствору 4-((1S,2R)-2-((трет-бутоxикарбонил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоновой кислоты (13,3 г) в ДМФА (200 мл) добавляли 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (6,49 г), триэтиламин (13,08 мл) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (21,42 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и этилацетат и осадок собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (12,1 г). Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали раствором 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и осадок собирали фильтрованием. Полученное твердое вещество промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (2,86 г).

MS: [M+H]⁺ 381,1.

H) 4-((1S,2R)-2-Аминоцикlopропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К суспензии трет-бутил-((1R,2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)цикlopропил)карбамата (1,67 г) в этилацетате (10 мл) и метаноле (10 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (10,97 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (1,55 г).

MS: [M+H-(2HCl)]⁺ 281,0.

I) 4-((1S,2R)-2-((Цикlopропилметил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоцикlopропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (1,00 г), гидрокарбоната натрия (549 мг), ТГФ (15 мл) и метанола (15 мл) добавляли цикlopропанкарбальдегид (254 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли боргидрид натрия (161 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из метанола/дизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (723 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,42 (2H, м), 0,54-0,65 (2H, м), 1,01-1,17 (1H, м), 1,20-1,32 (1H, м), 1,53-1,66 (1H, м), 2,56-2,65 (4H, м), 2,86-3,02 (3H, м), 7,75 (1H, с), 8,07 (1H, уш.с), 9,26-9,56 (2H, м).

Пример 83.

4-((1R,2S)-2-((Цикlopропилметил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 84.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогоропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси (1S,2R)-4-(2-аминоциклогоропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (3,36 г), ТГФ (30 мл) и метанола (30 мл) добавляли триэтиламин (3,31 мл), триэтилортормиат (2,10 мл) и циклобутанон (0,856 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (540 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (етилацетат/метанол). К полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате и смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси этанол/вода/етилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,18-1,29 (1Н, м), 1,48-1,60 (1Н, м), 1,72-1,89 (2Н, м), 2,12-2,39 (4Н, м), 2,54-2,67 (4Н, м), 2,74-2,86 (1Н, м), 3,74-3,92 (1Н, м), 7,74 (1Н, д, J=1,14 Гц), 8,06 (1Н, с), 9,79 (2Н, уш.с).

Соединения примеров 85-92 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 85.

4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогоропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 86.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогоропил)-тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 87.

4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогоропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 88.

4-((1R,2S)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогоропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 89.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогоропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 90.

4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогоропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 91.

5-((1R,2R)-2-((1-Ацетилпиперидин-4-ил)амино)циклогоропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 92.

5-((1R,2R)-2-((1-(Циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил)амино)циклогоропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 93.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогоропил)-тиофен-2-карбоксамида фумарат.

А) 4-((1S,2R)-2-Аминоциклогоропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

4-((1S,2R)-2-((трет-Бутоxикарбонил)амино)циклогоропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (50 мг), 4,4-дифторциклогексанамин (27,3 мг) и триэтиламин (0,094 мл) растворяли в ДМФА (1 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (77 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток (70,5 мг) и раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (4,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (51 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 315,1.

В) N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)цикло-пропил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклоопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (40,0 мг), комплекса боран-2-пиколина (36,7 мг), метанола (2,0 мл) и уксусной кислоты (0,2 мл) добавляли дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-он (17,1 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/тексан), полученный остаток растворяли в этилацетате и добавляли раствор фумаровой кислоты (9,3 мг) в этаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,76-0,91 (1Н, м), 0,95-1,04 (1Н, м), 1,21-1,40 (2Н, м), 1,48-1,66 (2Н, м), 1,69-2,11 (9Н, м), 2,26-2,34 (1Н, м), 2,40 (3Н, с), 2,75-2,87 (1Н, м), 3,23-3,34 (2Н, м), 3,76-3,96 (3Н, м), 6,60 (2Н, с), 7,21 (1Н, с), 7,94-8,05 (1Н, м).

Пример 94.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклоопропил)-тиофен-2-карбоксамида фумарат.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 95.

4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

А) 4-((1S,2R)-2-Аминоциклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамил.

4-((1S,2R)-2-((трет-Бутиксикарбонил)амино)циклоопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (150 мг), 5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-амин (69,7 мг) и триэтиламин (0,281 мл) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (230 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и осадок собирали фильтрованием с получением твердого вещества А. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества В. Твердое вещество (197 мг), объединенное с полученными твердыми веществами А и В, и раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 295,1.

Б) 4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (40,0 мг), триэтиламина (22,0 мг), ТГФ (1,0 мл) и метанола (1,0 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (11,8 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли боргидрид натрия (8,2 мг) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом/ТГФ и экстракт промывали насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат), полученный остаток суспендировали в этилацетате и добавляли раствор фумаровой кислоты (8,4 мг) в этаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,10-0,21 (2Н, м), 0,37-0,49 (2Н, м), 0,85-1,00 (2Н, м), 1,04-1,16 (1Н, м), 1,80-1,92 (1Н, м), 2,40-2,46 (1Н, м), 2,48(3Н, с), 2,56-2,60 (2Н, м), 2,61 (3Н, с), 6,58 (2Н, с), 7,76 (1Н, с).

Пример 96.

4-((1R,2S)-2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 97.

5-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1S,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-циклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (40,0 мг), триэтиламина (22,0 мг), ТГФ (1,0 мл) и метанола (1,0 мл) добавляли тетрагидро-2Н-пиран-4-карбальдегид (18,6 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, добавляли боргидрид натрия (8,2 мг) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли этилацетат и воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток кристаллизовали из смеси этанол/гептан с получением указанного в заголовке соединения (31,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,14-1,35 (4Н, м), 1,52-1,63 (1Н, м), 1,64-1,76 (2Н, м), 1,86-2,06 (1Н, м), 2,53 (3Н, с), 2,62 (3Н, с), 2,86-3,09 (3Н, м), 3,21-3,30 (2Н, м), 3,79-3,95 (2Н, м), 7,70-8,03 (1Н, м), 8,94-9,41 (2Н, м), 12,34-12,97 (1Н, м).

Пример 98.

5-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)-циклогексил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 99.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (40,0 мг), триэтиламина (22,0 мг), trimetilortoformiata (17,3 мг), метанола (1,0 мл) и ТГФ (1,0 мл) добавляли циклобутанон (11,8 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли боргидрид натрия (8,2 мг) при охлаждении льдом, реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом/ТГФ и экстракт промывали насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,12-1,24 (1Н, м), 1,45-1,57 (1Н, м), 1,74-1,92 (2Н, м), 2,17-2,31 (4Н, м), 2,34-2,46 (1Н, м), 2,62 (3Н, с), 2,71-2,86 (1Н, м), 3,31 (3Н, с), 3,76-3,94 (1Н, м), 7,70-7,91 (1Н, м), 9,06-9,71 (2Н, м), 12,20-13,03 (1Н, м).

Пример 100.

4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 101.

Дигидрохлорид 4-((4-(((1R,2R)-2-(4-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклогексил)-амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензойной кислоты

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 102.

4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (35,0 мг), гидрокарбоната натрия (21,0 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (8,99 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли боргидрид натрия (5,69 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на си-

ликагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Смесь перемешивали в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (32,6 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,45 (2H, м), 0,50-0,66 (2H, м), 1,00-1,26 (2H, м), 1,50-1,65 (1H, м), 2,49 (3H, с), 2,82-3,05 (3H, м), 3,80 (3H, с), 7,49-7,58 (2H, м), 7,92 (1H, с), 9,41 (2H, уш.с), 10,34 (1H, с). MS: [M-2HCl+H]⁺ 331,2.

Пример 103.

4-((1R,2S)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 104.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (35,0 мг), гидрокарбоната натрия (21,0 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклобутанон (9,01 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли боргидрид натрия (5,69 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Смесь перемешивали в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (29,6 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,24 (1H, м), 1,49-1,60 (1H, м), 1,72-1,89 (2H, м), 2,15-2,35 (4H, м), 2,39-2,48 (4H, м), 2,73-2,84 (1H, м), 3,76-3,91 (4H, м), 7,50-7,56 (2H, м), 7,92 (1H, с), 9,72 (2H, д, J=3,79 Гц), 10,33 (1H, с).

Соединения примеров 105-107 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 105.

4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-4-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)].

Пример 106.

4-((1S,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 107.

4-((1R,2S)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 108.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

4-((1S,2R)-2-((трет-Бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), тетрагидро-2Н-пиран-4-амин (0,042 мл) и триэтиламин (0,117 мл) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (153 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (114 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 381,3.

Б) 4-((1S,2R)-2-Аминоциклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К раствору трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамата (110 мг) в этилацетате (3 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (0,723 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в

заголовке соединения (92 мг).

MS: [M-HCl+H]⁺ 281,2.

С) 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорида (35,0 мг), гидрокарбоната натрия (13,9 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклобутанон (9,94 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч и при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли боргидрид натрия (6,27 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Смесь перемешивали в течение ночи и осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (29,7 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,19 (1Н, м), 1,43-1,59 (3Н, м), 1,67-1,87 (4Н, м), 2,14-2,30 (4Н, м), 2,34-2,43 (1Н, м), 2,44 (3Н, с), 2,69-2,81 (1Н, м), 3,35-3,40 (1Н, м), 3,76-3,97 (4Н, м), 7,30-7,39 (1Н, м), 8,08 (1Н, д, J=7,95 Гц), 9,56 (2Н, уш.с).

Пример 109. 4-((1R,2S)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Соединения Примеров 110 и 111 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 110.

4-(((1R,2R)-2-(4-(4,4-Дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклогексиламино)метил)-бензойная кислота.

Пример 111.

5-((1R,2R)-2-(((5-Амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример 112.

5-((1R,2R)-2-((Циклобутилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

К смеси 5-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида дигидрохлорида (40 мг), триэтиламина (0,055 мл), ТГФ (1 мл) и метанола (1 мл) добавляли циклобутанкарбальдегид (13,33 мг) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и добавляли боргидрид натрия (7,5 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. К реакционной смеси добавляли воду, этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и к полученной фракции добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (31 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,21-1,35 (1Н, м), 1,44-1,65 (3Н, м), 1,82 (6Н, д, J=7,2 Гц), 1,98-2,14 (2Н, м), 2,57-2,79 (2Н, м), 2,88-2,98 (1Н, м), 3,06-3,16 (2Н, м), 3,35-3,42 (2Н, м), 3,80-4,00 (3Н, м), 7,28 (1Н, с), 7,95 (1Н, д, J=1,5 Гц), 8,06 (1Н, д, J=7,6 Гц), 9,01-9,34 (2Н, м).

Пример 113.

5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида малат.

К суспензии L-(-)-яблочной кислоты (50,2 мг, 0,37 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли раствор 5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида (120 мг, 0,37 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (2 мл) и этанол (0,5 мл) и снова добавляли этилацетат (2 мл). Осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (106 мг). Полученное указанное в заголовке соединение (106 мг) перекристаллизовали из этанола (0,3 мл) и этилацетата (1,2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,12-0,25 (2Н, м), 0,37-0,54 (2Н, м), 0,82-1,12 (2Н, м), 1,23 (1Н, дт, J=9,6, 4,9 Гц), 1,41-1,62 (2Н, м), 1,72 (2Н, дд, J=12,9, 2,3 Гц), 2,14-2,29 (1Н, м), 2,33-2,43 (1Н, м), 2,52-2,73

(4Н, м), 3,17-3,46 (2Н, м), 3,81-4,00 (3Н, м), 4,06 (1Н, дд, $J=7,6, 6,1$ Гц), 7,18 (1Н, д, $J=0,8$ Гц), 7,84 (1Н, д, $J=1,1$ Гц), 7,99 (1Н, д, $J=8,0$ Гц).

Пример 114.

5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида сукцинат.

К раствору янтарной кислоты (36,9 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид (100 мг, 0,31 ммоль) при 60°C.

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат (2 мл) и этанол (0,5 мл) и снова добавляли этилацетат (2 мл). Осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (105 мг). Полученное указанное в заголовке соединение (105 мг) перекристаллизовали из этанола (0,8 мл) и этилацетата (1,2 мл) с получением указанного в заголовке соединения (62,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,19 (2Н, м), 0,34-0,49 (2Н, м), 0,78-1,15 (3Н, м), 1,41-1,61 (2Н, м), 1,64-1,78 (2Н, м), 1,97-2,07 (1Н, м), 2,32-2,43 (5Н, м), 2,50-2,54 (2Н, м), 3,30-3,52 (2Н, м), 3,75-4,01 (3Н, м), 7,13 (1Н, д, $J=0,8$ Гц), 7,79 (1Н, д, $J=1,1$ Гц), 7,97 (1Н, д, $J=8,0$ Гц).

Пример 115.

5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида фумарат.

К раствору фумаровой кислоты (42,7 мг, 0,37 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли раствор 5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида (118 мг, 0,37 ммоль) в этилацетате (3 мл) при 60°C. К реакционной смеси добавляли этилацетат (2 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре и осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (122 мг). Полученное указанное в заголовке соединение (122 мг) перекристаллизовали из этанола (1,08 мл) и этилацетата (1,8 мл) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,17 (2Н, м), 0,36-0,48 (2Н, м), 0,82-1,18 (3Н, м), 1,52 (2Н, кв.д, $J=11,9, 4,4$ Гц), 1,66-1,80 (2Н, м), 2,00-2,12 (1Н, м), 2,35-2,44 (1Н, м), 2,50-2,57 (2Н, м), 3,36 (2Н, тд, $J=11,5, 1,9$ Гц), 3,75-4,01 (3Н, м), 6,59 (2Н, с), 7,13 (1Н, с), 7,80 (1Н, д, $J=1,5$ Гц), 7,98 (1Н, д, $J=8,0$ Гц).

Пример 116.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида фосфат.

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (100 мг) и этанола (4 мл) добавляли водный раствор 1 моль/л фосфорной кислоты (0,329 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и кристаллизовали из смеси этанол/вода/дизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (97,0 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,90-1,12 (2Н, м), 1,52-1,74 (2Н, м), 1,77-1,94 (2Н, м), 1,95-2,21 (3Н, м), 2,32-2,39 (1Н, м), 2,62 (3Н, с), 3,34-3,50 (1Н, м), 7,56 (1Н, с), 7,98-8,04 (1Н, м).

Пример 117.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида сукцинат.

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (100 мг) и этилацетата (4 мл) добавляли смесь янтарной кислоты (35,3 мг) и этанола (1 мл) при 70°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и кристаллизовали из смеси этанол/вода/дизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (78,2 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,83-1,02 (2Н, м), 1,49-1,82 (4Н, м), 1,82-1,91 (1Н, м), 2,03-2,19 (2Н, м), 2,20-2,30 (1Н, м), 2,40 (4Н, с), 2,62 (3Н, с), 3,31 (2Н, дт, $J=15,52, 7,76$ Гц), 7,51 (1Н, д, $J=1,14$ Гц), 7,96 (1Н, д, $J=1,14$ Гц), 10,00 (2Н, уш.с).

Пример 118.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида сульфат.

А) 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

К суспензии 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (13,3 г), ТГФ (120 мл) и метанола (120 мл) добавляли триэтиламин (15,7 мл), триэтилортоФормиат (8,32 мл) и циклобутанон (3,39 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (2,14 г) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C и смесь перемешивали

при 0°C в течение 30 мин. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и ТГФ и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (етилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (6,35 г).

MS: $[M+H]^+$ 335,0.

В) 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида сульфат.

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида (9,51 г) и ТГФ (150 мл) добавляли 10% водный раствор серной кислоты (27,4 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли этилацетат (100 мл) и смесь снова перемешивали в течение 1 ч. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом. Полученное твердое вещество (10,8 г) растворяли в этаноле (100 мл) и воде (65 мл) при 65°C и смесь перемешивали при 65°C в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляли по каплям этилацетат (250 мл). Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (9,46 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,21-1,32 (1H, м), 1,42 (1H, дд, J =10,22, 6,06, 4,54 Гц), 1,74-1,92 (2H, м), 2,06-2,31 (4H, м), 2,39-2,48 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,84 (1H, дт, J =7,48, 4,02 Гц), 3,87 (1H, квинт, J =8,05 Гц), 7,74 (1H, д, J =1,14 Гц), 8,04 (1H, д, J =1,14 Гц).

Пример 119.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

К 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлориду (650 мг) добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (523 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,82-1,00 (2H, м), 1,48-1,88 (5H, м), 2,01-2,17 (2H, м), 2,18-2,25 (1H, м), 2,62 (3H, с), 3,20-3,41 (3H, м), 7,48 (1H, д, J =1,14 Гц), 7,94 (1H, д, J =1,14 Гц).

Пример 120.

5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

К 5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлориду (600 мг) добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (520 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,06-0,17 (2H, м), 0,42-0,55 (2H, м), 0,86-1,04 (2H, м), 1,10-1,22 (1H, м), 1,44-1,57 (2H, м), 1,91-2,13 (3H, м), 2,37-2,50 (1H, м), 2,53-2,66 (2H, м), 3,45-3,61 (2H, м), 3,93-4,05 (2H, м), 4,06-4,25 (1H, м), 5,62-5,77 (1H, м), 6,92-6,98 (1H, м), 7,52 (1H, д, J =1,5 Гц).

Соединения примеров 121 и 122 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 121.

4-((1S,2R)-2-((Циклобутилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 122.

4-((1S,2R)-2-((Циклобутилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

Пример 123.

4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

А) Метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат

Метил-4-(транс-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (8 г) фракционировали при помощи SFC (колонка: CHIRALPAK AD, 20 мм в.д. \times 250 мм дл, изготовитель Daicel Corporation, подвижная фаза: диоксид углерода/метанол = 900/100) и полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое) (3,68 г) и метил-4-((1R,2S)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-

метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое) (3,72 г).

Метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое).

ВЭЖХ время удерживания 4,834 мин (колонка: CHIRALPAK ADH, 4,6 мм в.д. × 150 мм дл., подвижная фаза: диоксид углерода/метанол = 900/100, скорость потока: 2,5 мл/мин, температура: 35°C, детекция: УФ 220 нм, концентрация: 0,5 мг/мл, объем вводимой пробы: 0,005 мл).

MS: $[M-tBu+2H]^+$ 256,1.

Метил-4-((1R,2S)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое).

ВЭЖХ время удерживания 6,885 мин (колонка: CHIRALPAK ADH, 4,6 мм в.д. × 150 мм дл., подвижная фаза: диоксид углерода/метанол = 900/100, скорость потока: 2,5 мл/мин, температура: 35°C, детекция: УФ 220 нм, концентрация: 0,5 мг/мл, объем вводимой пробы: 0,005 мл).

MS: $[M-tBu+2H]^+$ 256,1.

Б) 4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновая кислота.

Метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (3,2 г) растворяли в метаноле (20 мл) и тетрагидрофуране (10 мл), добавляли 2 моль/л водный раствор гидроксида натрия (12,9 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г).

MS: $[M-H]^-$ 296,0.

С) трет-Бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамат.

4-((1S,2R)-2-((трет-бутилкарбонил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (3,06 г), 1-метил-1Н-пиразол-4-амина гидрохлорид (1,37 г) и триэтиламин (5,73 мл) растворяли в ДМФА (30 мл), добавляли гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилура (4,69 г) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат и метанол/ этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,7 г).

MS: $[M+H]^+$ 377,1.

Д) 4-((1S,2R)-2-Аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

К суспензии трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-((1-метил-1Н-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклогексил)карбамата (3,7 г) в этилацетате (45 мл) и метаноле (25 мл) добавляли раствор 4 моль/л хлористого водорода в этилацетате (49,1 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (3 г).

MS: $[M+H-2HCl]^+$ 277,1.

Е) 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида.

К суспензии 4-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (3 г) в метаноле (40 мл) добавляли триэтиламин (2,99 мл, 21,5 ммоль), триметоксиметан (1,90 мл, 17,2 ммоль) и циклобутанон (0,77 мл, 10,3 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и добавляли боргидрид натрия (487 мг) в условиях охлаждения при -40°C. Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч, добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и сушили над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2 г).

MS: $[M+H]^+$ 331,1.

Ф) 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид.

4N раствор хлористого водорода в этилацетате (6,08 мл, 24,33 ммоль) добавляли к раствору 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида (2,68 г, 8,11 ммоль) в этилацетате (20 мл) при 0°C. Осадок собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество

перекристаллизовали из этанола, воды и этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (1,920 г) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,26 (1H, м), 1,51-1,55 (1H, м), 1,66-1,94 (2H, м), 2,14-2,36 (4H, м), 2,39-2,50 (4H, м), 2,76-2,81 (1H, м), 3,70-3,93 (4H, м), 7,50-7,57 (2H, м), 7,92 (1H, с), 9,68 (2H, уш.с), 10,33 (1H, с).

Соединения примеров 124 и 125 можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

Пример 124.

4-((1S,2R)-2-Аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид.

Пример 125.

5-((1S,2S)-2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамида гидрохлорид.

Соединения примеров показаны в следующих таблицах.

MS в таблицах показывает измеренные значения.

Таблица 1-1

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
1	4- (транс-2-аминоциклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	295, 0
2	4- (транс-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	349, 1
3	5- (транс-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид		HCl	353, 1
4	5- (транс-2-аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид		HCl	299, 1
5	4- (транс-2-аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамид		2HCl	325, 1
6	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-2-нафтамид		HCl	421, 1

Таблица 1-2

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
7	4-(транс-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамид		2HCl	379, 2
8	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил)тио фен-2-карбоксамид		HCl	413, 2
9	7-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид		2HCl	317, 0
10	7-(транс-2-((цикло пропилметил) амино)-циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид		2HCl	371, 1
11	7-(транс-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид		HCl	391, 2
12	N-(4,4-дифторциклогексил)-7-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид		HCl	435, 2

Таблица 1-3

Пр.№	IUPAC название	Структура	Соль	MS
13	5-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилникотинамид		2HCl	310, 2
14	5-(транс-2-(циклоопропилметил)амино)циклогексилметил-6-метилникотинамид		2HCl	364, 2
15	3-(транс-2-аминоциклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1-нафтамид		2HCl	325, 1
16	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)аминоциклогексил)-1-нафтамид		2HCl	423, 2
17	4-(транс-2-(цикlobутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		1/2 фумарат	349, 1
18	4-(транс-2-(циклоопропилметил)амино)циклогексилметил-6-метилтиофен-2-карбоксамид		фумарат	369, 1

Таблица 1-4

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
19	4-(транс-2-(цикло пропилметил)амино)цикlopропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	335, 1
20	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)цикlopропил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	391, 1
21	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)цикlopропил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	399, 2
22	4-(транс-2-(цикlobутиламино)цикlopропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331, 3
23	5-(транс-2-(цикло пропилметил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	335, 1
24	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)цикlopропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	399, 2

Таблица 1-5

Пр. №	TUPAC название	Структура	Соль	MS
25	4-(транс-2-аминоциклогорил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	277, 1
26	4-(транс-2-(цикло пропилметил) амино) циклопропил-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	349, 1
27	4-(транс-2-(цикло пропилметил) амино) циклопропил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335, 1
28	4-(транс-2-(цикло пропилметил) амино) циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	355, 2
29	N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогорил)-тиофен-2-карбоксамид		HCl	385, 1
30	5-(транс-2-(цикло пропилметил) амино) циклопропил-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	355, 2

Таблица 1-6

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
31	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	385, 1
32	5-(транс-2-(цикло-пропилметил)амино)цикло-пропил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321, 1
33	5-(транс-2-(цикло-бутиламино)цикло-пропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	335, 1
34	5-(транс-2-(цикло-бутиламино)цикло-пропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	317, 2
35	4-(транс-2-(цикло-пропилметил)амино)цикло-пропил-N-(4,4-дифторциклогексил)тиазол-2-карбоксамид		HCl	356, 2
36	5-(транс-2-(цикло-пропилметил)амино)цикло-пропил-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	355, 1

Таблица 1-7

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	М.с.
37	5-(транс-2-(цикло пропилметил) амино) циклопропил) -N-(5- метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,1
38	N-цикlopентил-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1
39	N-цикlopентил-5-((1S,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1
40	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	379,1
41	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1S,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	379,1
42	5-((1R,2R)-2-(цикlobутиламино)циклоопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,1

Таблица 1-8

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
43	5-((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(цикло бутиламино)цикло пропил)-N- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-ил)тиофен-3- карбоксамид		HCl	321,1
44	N-((4,4- дифторциклогексил)-5- (1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-иламино) циклогексил)тио- фен-3-карбоксамид		HCl	385,0
45	5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(цис- (4- аминоциклогексил) амин о)циклогексил)тио- фен-3-карбоксамид или 5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(транс- (4- аминоциклогексил) амин о)циклогексил)тио- фен-3-карбоксамид		2HCl	398,1
	фен-3-карбоксамид			
46	5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(цис- (4- аминоцикло гексил) амино)- циклогексил)тио- фен-3-карбоксамид или 5-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2-(транс- (4- аминоциклогексил) амин о)циклогексил)тио- фен-3-карбоксамид		2HCl	398,1

Таблица 1-9

Пр. №	IUPAC название	Структура		MS
47	5-((1R,2R)-2-((4,4-дифторциклогексил)-амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид			385,0
48	5-((1R,2R)-2-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	403,9
49	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	364,9
50	N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	364,0
51	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	399,0
52	5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	446,1

Таблица 1-10

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
53	N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	378,0
54	N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375,0
55	N-(1,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375,1
56	N-циклогексил-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,0
57	4-(транс-2-(циклогексиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0
58	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	379,1

Таблица 1-11

Пр.№	IUPAC название	Структура	Соль	MS
59	4-(транс-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	404,2
60	3-(4-((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-2-тиенил)-циклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)пропановая кислота		3HCl	450,0
61	4-(транс-2-(цикlobутиламино)циклоопропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,1
62	4-(транс-2-(циклоопропилметил)амино)циклоопропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,0
63	4-(транс-2-(цикlobутиламино)циклоопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
64	4-(транс-2-(циклоопропилметил)амино)циклоопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0

Таблица 1-12

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
65	5-(транс-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид		HCl	369,1
66	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	413,1
67	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	399,0
68	5-(транс-2-((цикло пропилметил) амино)циклопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1
69	5-(транс-2-((цикло пропилметил) амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	349,0
70	2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	393,0

Таблица 1-13

Пр. №	TUPAC название	Структура	Соль	MS
71	5-((1R,2R)-2-(цикло пропилметил)амино)- циклопропил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,0
72	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1S,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		HCl	377,0
73	4-((1R,2S)-2-(цикло бутиламино)цикло пропил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
74	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		HCl	379,0
75	4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
76	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)циклопропил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0

Таблица 1-14

Пр. №	TUPAC название	Структура	Соль	MS
77	4-((1S,2R)-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
78	4-((1S,2R)-2-((1-циклогексил пиперидин-4-ил) амино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	404,0
79	4-((1R,2S)-2-((1-циклогексил пиперидин-4-ил) амино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	404,0
80	5-((1R,2R)-2-((1-циклогексил пиперидин-4-ил) амино) циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид		HCl	424,0
81	N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид		HCl	362,0
82	4-((1S,2R)-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,0

Таблица 1-15

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
83	4-((1R,2S)-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335, 0
84	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335, 0
85	4-((1R,2S)-2-(цикlobутиламино) циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335, 0
86	N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375, 1
87	4-((1S,2R)-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317, 1
88	4-((1R,2S)-2-((цикло пропилметил) амино) циклопропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317, 1

Таблица 1-16

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
89	4-((1S,2R)-2-(цикло бутиламино)цикло пропил)-N-(1-метил- 1Н-пиразол-4- ил)тиофен-2- карбоксамид		2HCl	317, 1
90	4-((1R,2S)-2-(цикло бутиламино)цикло пропил)-N-(1-метил- 1Н-пиразол-4- ил)тиофен-2- карбоксамид		2HCl	317, 0
91	5-((1R,2R)-2-((1- ацетилпиперидин-4- ил)амино)цикло пропил)-N-(4,4- дифторциклогексил)тио фен-3-карбоксамид		HCl	426, 1
92	5-((1R,2R)-2-((1- (циклогексил- карбонил)-пиперидин- 4-ил)амино) циклогексил)-N-(4,4- дифторциклогексил)тио фен-3-карбоксамид		HCl	452, 1
93	N-(4,4- дифторциклогексил)-5- метил-4-((1S,2R)-2- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-иламино)- циклогексил)-тиофен- 2-карбоксамид		Фумарат	399, 0

Таблица 1-17

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
94	N-(4-(4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	399,0
95	4-((1S,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	349,0
96	4-((1R,2S)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	349,0
97	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1S,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	391,0

Таблица 1-18

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
98	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	391,0
99	4-((1S,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349,0
100	4-((1R,2S)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349,0
101	4-((4-((4-((4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклогексил)амино)метил)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота		2HCl	532,1

Таблица 1-19

Пр.№	IUPAC название	Структура	Соль	MS
102	4-((1S,2R)-2-((циклогексилметил)амином)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1
103	4-((1R,2S)-2-((циклогексилметил)амином)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1
104	4-((1S,2R)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1
105	4-((1R,2S)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1

Таблица 1-20

Пр.№	IUPAC название	Структура	Соль	MS
106	4-((1S,2R)-2-((циклогексилметил)амином)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0
107	4-((1R,2S)-2-((циклогексилметил)амином)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0
108	4-((1S,2R)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0
109	4-((1R,2S)-2-(циклогексиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0

Таблица 1-21

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
110	4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклогексил)амино)метил)-бензойная кислота		HCl	435, 0
111	5-((1R,2R)-2-((5-амино-1,3,4-оксациазол-2-ил)метил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	398, 0
112	5-((1R,2R)-2-((цикlobутилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	335, 1
113	5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		L-малат	321, 2
114	5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		сукцинат	321, 2
115	5-((1R,2R)-2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		фумарат	321, 1

Таблица 1-22

Пр.№	IUPAC название	Структура	Соль	MS
116	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)циклогропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		H ₃ PO ₄	335, 1
117	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)циклогропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		сукцинат	335, 1
118	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)циклогропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		H ₂ SO ₄	335, 1
119	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)циклогропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид			335, 0
120	5-((1R,2R)-2-(циклогропилметил)аминоциклогропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид			321, 1

Таблица 1-23

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
121	4-((1S,2R)-2-((цикlobутилметил)амино)циклогопропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	345, 1
122	4-((1S,2R)-2-((цикlobутилметил)амино)циклогопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349, 1
123	4-((1S,2R)-2-(цикlobутиламино)-циклогопропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	331, 2
124	4-((1S,2R)-2-аминоциклогопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	281, 1
125	5-((1S,2S)-2-((циклогопропилметил)амино)циклогопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321, 2

Другие предпочтительные конкретные примеры соединения, представленного формулой (I), включают следующие соединения, показанные в примерах, их оптически активную форму и смесь их оптически активных форм. Следующие соединения, показанные в примерах, их оптически активную форму и смесь их оптически активных форм можно получить в соответствии с описанными выше способами получения, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим. Относительная конфигурация заместителя на циклопропановом кольце представляет собой цис или транс, предпочтительно транс.

Пример A1.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A2.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A3.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A4.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A5.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-цикlopентилтиофен-2-карбоксамид.

Пример A6.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A7.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A8.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A9.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A10.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогопропил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A11.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогопропил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A12.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A13.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A14.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A15.

N-Циклопентил-4-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A16.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A17.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A18.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A19.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A20.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(оксетан-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A21.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(3,3-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A22.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A23.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-2-тиенил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A24.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A25.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A26.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A27.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A28.

N-Циклопентил-4-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A29.

N-Циклопентил-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A30.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A31.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A32.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A33.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A34.

N-Циклопентил-4-(2-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A35.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A36.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A37.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A38.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A39.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A40.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A41.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A42.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A43.

N-Циклопентил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A44.

4-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример A45.

N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A46.

N-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A47.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A48.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A49.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A50.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A51.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A52.

N-Циклопентил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A53.

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A54.

N-(1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A55.

N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример A56.

N-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример А57.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример А58.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример А59.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример А60.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример А61.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-тиофен-2-карбоксамид.

Пример А62.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В1.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В2.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В3.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В4.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В5.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-циклогексил-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В6.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В7.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В8.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В9.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В10.

4-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В11.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В12.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В13.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В14.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В15.

N-Циклогексил-4-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример В16.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В17.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B18.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B19.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B20.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(оксетан-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B21.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(3,3-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B22.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B23.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-2-тиенил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B24.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B25.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B26.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B27.

4-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(3-метилоксетан-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B28.

N-Циклопропил-4-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B29.

N-Циклопентил-5-метил-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B30.

5-Метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B31.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B32.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B33.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B34.

N-Циклопентил-4-(2-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B35.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример B36.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B37.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример B38.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В39.

4-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В40.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В41.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В42.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В43.

N-Циклопентил-5-метил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В44.

5-Метил-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В45.

5-Метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В46.

5-Метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В47.

5-Метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В48.

5-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В49.

5-Метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В50.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В51.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В52.

N-Циклопентил-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В53.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В54.

5-Метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В55.

5-Метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В56.

5-Метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример В57.

5-Метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример С1.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С2.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С3.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С4.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С5.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-циклогорилтиофен-3-карбоксамид.

Пример С6.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С7.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С8.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С9.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С10.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогорил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С11.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С12.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С13.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С14.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С15.

N-Циклопентил-5-(2-((циклогорилметил)амино)циклогорил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С16.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С17.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С18.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С19.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С20.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(оксетан-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С21.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(3,3-дифторциклогорил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С22.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(5-метил-1,3,4-оксациазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С23.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(5-метил-2-тиенил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С24.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(пиридин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С25.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С26.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С27.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогорил)-N-(3-метилоксетан-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример С28.

N-Циклопропил-5-(2-((циклогорилметил)амино)циклогорил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C29.

N-Циклопентил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C30.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C31.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C32.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C33.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C34.

N-Циклопентил-5-(2-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C35.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C36.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C37.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C38.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C39.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C40.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C41.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C42.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C43.

N-Циклопентил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C44.

5-(2-((Тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C45.

N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C46.

N-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C47.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C48.

N-(5-Метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C49.

N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример C50.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C51.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C52.

N-Циклопентил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C53.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C54.

N-(1-(2,2,2-Трифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)-циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C55.

N-(5-Метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C56.

N-(3-Метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример C57.

N-(2-Метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример D1.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D2.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D3.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D4.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D5.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-циклогексил-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D6.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D7.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D8.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D9.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D10.

5-(2-(Циклобутиламино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D11.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D12.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D13.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D14.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D15.

N-Циклопентил-5-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D16.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D17.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D18.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D19.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D20.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(оксетан-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D21.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-N-(3,3-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D22.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D23.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-2-тиенил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D24.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(пиридин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D25.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D26.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D27.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(3-метилоксетан-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D28.

N-Циклопропил-5-(2-((циклогексилметил)амино)циклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D29.

N-Циклопентил-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D30.

2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D31.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D32.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D33.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D34.

N-Циклопентил-5-(2-((1-циклогексилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D35.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D36.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D37.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D38.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D39.

5-(2-((1-Циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D40.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D41.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D42.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D43.

N-Циклопентил-2-метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D44.

2-Метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D45.

2-Метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D46.

2-Метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D47.

2-Метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D48.

2-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D49.

2-Метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D50.

N-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D51.

N-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D52.

N-Циклопентил-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D53.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D54.

2-Метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D55.

2-Метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D56.

2-Метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклогексил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D57.

2-Метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторметил)пиперидин-4-ил)амино)цикло-пропил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D58.

5-(2-(Циклобутиламино)циклоопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D59.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D60.

2-Метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)цикло-пропил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D61.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример D62.

N-(4,4-Дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклоопропил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример D63.

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклоопропил)-тиофен-3-карбоксамид.

Пример D64.

5-(2-((Циклопропилметил)амино)циклоопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E1.

4-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E2.

4-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E3.

5-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E4.

5-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E5.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E6.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклоопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E7.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклоопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E8.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклоопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E9.

4-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E10.

4-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид.

Пример E11.

5-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид.

Пример E12.

5-(2-((3-Аминоциклообутил)амино)циклоопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E13.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклоопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E34.

4-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиоfen-2-карбоксамид.

Пример E35.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиоfen-3-карбоксамид.

Пример E36.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E37.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E38.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиоfen-2-карбоксамид.

Пример E39.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиоfen-3-карбоксамид.

Пример E40.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E41.

4-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E42.

4-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиоfen-2-карбоксамид.

Пример E43.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиоfen-3-карбоксамид.

Пример E44.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E45.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E46.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиоfen-2-карбоксамид.

Пример E47.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиоfen-3-карбоксамид.

Пример E48.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E49.

4-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E50.

4-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E51.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E52.

5-(2-((3-Аминоцикlobутил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-3-карбоксамид.

Пример E53.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E54.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)цикlopропил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиоfen-2-карбоксамид.

Пример E55.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E56.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E57.

4-(2-((3-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E58.

4-(2-((3-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E59.

5-(2-((3-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E60.

5-(2-((3-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E61.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E62.

4-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E63.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E64.

5-(2-((4-Аминоциклогексил)амино)циклогексил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E65.

4-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E 66.

4-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E67.

5-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E68.

5-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E69.

4-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E70.

4-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид.

Пример E71.

5-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Пример E72.

5-(2-((4,4-Дифторциклогексил)амино)циклогексил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид.

Экспериментальный пример 1.

Способ генетической инженерии, описанный ниже, осуществляли в соответствии со способом, описанным в книге (Maniatis et al, Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), или способом, описанным в протоколе, прилагаемом к реагенту.

(1) Конструкция GST-меченого вектора экспрессии, содержащего последовательность расщепления TEV протеазой.

GST-меченный вектор экспрессии, содержащий последовательность расщепления TEV протеазой, конструировали путем осуществления 2 раза подряд метода ПЦР. Сначала ПЦР осуществляли с использо-

зованием pGEX6P1 (GE Healthcare) в качестве матрицы, двух праймеров:

GST-Sw-F:

5'-AGAACATTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1];

GST-Tv-R1:

5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTGGAGGATGGTCG-3'

[SEQ ID NO: 2]

и PrimeStar GXL ДНК полимеразы (Takara Bio Inc.).

Смешивали матричную ДНК 0,5 мкл, буфер для PrimeStar GXL ДНК Полимеразы 10 мкл, 2,5 мМ dNTP раствор 4 мкл, 10 мкМ раствор праймера, каждый 1,5 мкл, PrimeStar GXL ДНК полимеразу 1 мкл и стерилизованную дистиллированную воду 31,5 мкл. После обработки при 98°C в течение 1 мин начинали ПЦР с 35 повторами реакций при 98°C в течение 10 с, при 65°C в течение 5 с и при 72°C в течение 25 с с последующей реакцией при 72°C в течение 1 мин. Затем ПЦР осуществляли с использованием полученного ПЦР продукта в качестве матрицы, двух праймеров:

GST-Sw-F:

5'-AGAACATTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1];

GST-TV-R2:

5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'

[SEQ ID NO: 3]

и PrimeStar GXL ДНК полимеразы.

Смешивали матричную ДНК 0,5 мкл, буфер для PrimeStar GXL ДНК Полимеразы 10 мкл, 2,5 мМ dNTP раствор 4 мкл, 10 мкМ раствор праймера, каждый 1,5 мкл, PrimeStar GXL ДНК полимеразу 1 мкл и стерилизованную дистиллированную воду 31,5 мкл. После обработки при 98°C в течение 1 мин начинали ПЦР с 25 повторами реакций при 98°C в течение 10 с, при 65°C в течение 5 с и при 72°C в течение 25 с с последующей реакцией при 72°C в течение 1 мин. Полученный ПЦР продукт подвергали электрофорезу на агарозном геле (1%) и примерно 0,3 т.п.н. ДНК фрагмент, содержащий часть GST гена, выделяли из геля. Выделенный ДНК фрагмент расщепляли рестрикционными ферментами Swa I (New England Biolabs) и Bam HI (Takara Bio Inc.) и встраивали в Swa I/Bam HI сайт pGEX6P1 для конструирования вектора экспрессии pGEX7V1.

(2) Клонирование кДНК LSD1 человека (AOF2).

кДНК LSD1 человека клонировали методом ПЦР с использованием библиотеки кДНК головного мозга (Takara Bio Inc.) в качестве матрицы, двух праймеров:

hLSD1-NheI-ko-F:

5'-TATTATGCTAGGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[SEQ ID NO: 4];

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID NO: 5]

и Purobest ДНК-полимеразы (Takara Bio Inc.).

Смешивали матричную ДНК 0,5 мкл, буфер для Purobest ДНК-полимеразы 5 мкл, 2,5 мМ раствор dNTP 4 мкл, 10 мкМ раствор праймера, каждый 2,5 мкл, Purobest ДНК-полимеразу 0,5 мкл и стерилизованную дистиллированную воду 35 мкл. После взаимодействия при 98°C в течение 1 мин начинали ПЦР с 35 повторами реакций при 98°C в течение 10 с, при 68°C в течение 5 с и при 72°C в течение 2,5 мин с последующей реакцией при 72°C в течение 1 мин. Полученный ПЦР продукт подвергали электрофорезу на агарозном геле (1%) и примерно 2,5 т.п.н. ДНК фрагмент, содержащий кДНК LSD1 человека, выделяли из геля. Выделенный ДНК фрагмент расщепляли рестрикционными ферментами NheI и NotI (Takara Bio Inc.) и встраивали в NheI/NotI сайт pcDNA3.1(+) (Invitrogen) для конструирования экспрессионной плазиды pcDNA3.1/hLSD1.

(3) Конструирование экспрессионной плазиды для человеческого LSD1 (172-833) в Escherichia coli.

Плазиду для экспрессии человеческого LSD1(172-833) в Escherichia coli конструировали методом ПЦР с использованием pcDNA3.1/hLSD1 в качестве матрицы, двух праймеров:

hLSD1-172aa-Bgl2-F:

5'-ATAATAAGATCTCGGGTGTGGAGGGCGCAGCTT-3'

[SEQ ID NO: 6];

hLSD1-833aa-St-NotI-R:

5'-ATAATAGCGGCCGCTGGCCCCAAAAACTGGTCTGCA-3'

[SEQ ID NO: 7]

и PrimeStar MAX ДНК-полимеразы (Takara Bio Inc.).

Смешивали матричную ДНК 1 мкл, предварительно приготовленную смесь фермента PrimeStar MAX ДНК-полимеразы 25 мкл, 10 мкМ раствор праймера, каждый 1,5 мкл, и стерилизованную дистил-

лированную воду 21 мкл. После взаимодействия при 98°C в течение 1 мин начинали ПЦР с 25 повторами реакций при 98°C в течение 10 с и при 68°C в течение 8 с с последующей реакцией при 72°C в течение 1 мин. Полученный ПЦР продукт подвергали электрофорезу на агарозном геле (1%) и примерно 2 т.п.н. ДНК фрагмент, содержащий кДНК LSD1 человека (172-833), выделяли из геля. Выделенный ДНК фрагмент расщепляли рестрикционными ферментами BglII и NotI (Takara Bio Inc.) и встраивали в BamHI/NotI сайт pGEX7V1 для конструирования экспрессирующей плазмида pGEX7V1/GST-hLSD1 (172-833).

(4) Получение LSD1.

Escherichia coli C43 (DE3) pLysS трансформировали экспрессирующей плазмидой pGEX7V1/GST-hLSD1 (172-833).

Полученные рекомбинантные Escherichia coli инокулировали в ТВ среду (1,2% триптона, 2,4% дрожжевого экстракта, 0,4% глицерина, 17 мМ дигидрофосфата калия и 72 мМ дикалий гидрофосфата), дополненную 100 мг/л ампциллина и 35 мг/л хлорамфеникола, и культивировали при 37°C. Когда мутность достигала 500 единиц Клетта, температуру культивирования изменяли до 16°C, добавляли IPTG (изопропил β -D-1-тиогалактозид), имеющий конечную концентрацию 0,5 мМ, для индукции экспрессии и клетки культивировали еще в течение 14 ч. Культуральную среду центрифугировали при 6000 g в течение 15 мин и выделяли осажденные центрифугированием Escherichia coli.

Осажденные центрифугированием Escherichia coli для 12 л культуральной среды суспендировали в 1000 мл PBS (Immuno-Biological Laboratories Co, Ltd.), 0,15 M NaCl, 5% (об./об.) глицерина (Буфер А) и добавляли 5000 единиц бензоназы (Merck), 1000 мг лизозима и 10 таблеток ингибитора протеазы (Roche). С использованием ультразвукового дезинтегратора Bransonic супензию разрушали ультразвуком в течение 3 мин и центрифугировали при 33000 g в течение 60 мин и выделяли супернатант. Супернатант наносили на две GSTrap 4B 5 мл колонки (GE Healthcare), предварительно обработанные 0,1 M Трис (pH 8,0), 0,15 M NaCl, 5% (об./об.) глицерина (Буфер В), и каждую колонку промывали 30 мл Буфера В. GST-hLSD1 (172-833) элюировали из каждой колонки с использованием Буфера В, дополненного 13 мл GSH с конечной концентрацией 20 мМ, наносили на две HiLoad 26/60 Superdex 200 pg колонки (GE Healthcare), предварительно обработанные Буфером В, и элюировали 380 мл Буфера В. В целом 60 мл GST-hLSD1 (172-833)-содержащей фракции разбавляли 5-кратно 20 мМ Трис (pH 8,0) (Буфер С), наносили на Mono Q 10/100 GL колонку (GE Healthcare), предварительно обработанную Буфером С, и осуществляли 0-500 мМ NaCl градиентное элюирование с получением очищенного GST-hLSD1 (172-833). 3,4 мг His-TEV протеазы добавляли примерно к 34 мг GST-hLSD1 (172-833) и смесь обрабатывали 50 мМ Трис (pH 8,0), 0,5 мМ ЭДТА, 1 мМ DTT при 4°C в течение 16 ч для отщепления GST метки. Реакционную смесь после реакции расщепления наносили на две последовательно соединенные колонки с Ni-NTA Superflow картриджами 1 мл (QIAGEN) и GSTrap 4B 5 мл колонку (GE Healthcare), предварительно обработанную Буфером А, дополненным имидазолом при конечной концентрации 20 мМ, и выделяли проточную фракцию, содержащую hLSD1 (172-833) без GST-метки. Эту фракцию концентрировали до 10 мл с использованием AmiconUltra 15 (NWCO 30K) (Millipore Japan) и очищали на колонке HiLoad 26/60 Superdex 200 pg (GE Healthcare), обработанной Буфером А, с получением hLSD1 очищенного продукта (8,4 мг). Концентрацию белка hLSD1 измеряли с использованием набора для анализа белка BCA Protein Assay Kit (Thermo Fisher Scientific K.K.), используя бычий сывороточный альбумин в качестве стандарта.

(5) Измерение ингибирующего действия в отношении LSD1.

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (50 мМ Трис-HCl (pH 8,0), 0,1% BSA, 1 мМ DTT), содержащему LSD1 фермент, и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 60 мин. Добавляли раствор биотин-гистон H3 монометилированного K4 пептида (NH2-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Биотин)-CONH2) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 2-PCPA для остановки реакции. Затем добавляли раствор для детекции (800 мМ фторида калия, 0,1% BSA), содержащий европейский меченный антитело к гистону H3 антитело (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) и Стрептавидин-XL665 (Cisbio), и смесь оставляли выстаиваться в течение 60 мин. Флуоресценцию с разрешением во времени (возбуждение 320 нм, эмиссия 615 нм, 665 нм) измеряли при помощи Envision (PerkinElmer). Процент ингибирования LSD1 (%) испытываемым соединением рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{процент ингибирования (\%)} = \frac{1 - (\text{имп. Испытываемого соединения-холостой раствор})}{(\text{контроль-холостой раствор})} \times 100.$$

Импульсы от реакционной смеси LSD1 фермента в условиях без добавления соединения указаны как контроль, и импульсы в условиях без добавления соединения и без добавления LSD1 фермента указаны как холостой раствор. Концентрация, необходимая для достижения 50% ингибирования, указывается как IC₅₀ значение. Результаты показаны в табл. 2.

Экспериментальный пример 2.

(1) Измерение ингибирующего действия в отношении МАО-А.

Для определения ингибирующего действия в отношении МАО-А, описанного ниже, следовали протоколу MAO-Glo (зарегистрированная торговая марка) Анализа от Promega KK.

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (100 мМ НЕРЕС (pН 7,5), 5% глицерина), содержащему МАО-А фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли МАО субстрат (Promega KK) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 60 мин добавляли люцифериновый реагент для детекции (Promega KK) для остановки реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 20 мин при перемешивании измеряли люминесценцию при помощи Envision (PerkinElmer). Процент (%) ингибиции МАО-А испытываемым соединением рассчитывали по следующей формуле:

процент ингибиции (%)=(1-(имп. Испытываемого соединения-холостой раствор)÷(контроль-холостой раствор))×100.

Импульсы от реакционной смеси МАО-А фермента в условиях без добавления соединения указаны как контроль, и импульсы в условиях без добавления соединения и без добавления МАО-А фермента указаны как холостой раствор. Концентрация, необходимая для достижения 50% ингибиции, указывается как значение IC₅₀. Результаты показаны в табл. 2.

(2) Измерение ингибирующего действия в отношении МАО-В.

Для определения ингибирующего действия в отношении МАО-В, описанного ниже, следовали протоколу MAO-Glo (зарегистрированная торговая марка) Анализа от Promega KK.

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (100 мМ НЕРЕС (pН 7,5), 5% глицерина, 10% ДМСО), содержащему МАО-В фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли МАО субстрат (Promega KK) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 60 мин добавляли люцифериновый реагент для детекции (Promega KK) (50 мкл) для остановки реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 20 мин при перемешивании измеряли люминесценцию при помощи Envision (PerkinElmer). Процент (%) ингибиции МАО-В испытываемым соединением рассчитывали по следующей формуле:

процент ингибиции (%)=(1-(имп. Испытываемого соединения-холостой раствор)÷(контроль-холостой раствор))×100.

Импульсы от реакционной смеси МАО-В фермента в условиях без добавления соединения указаны как контроль, и импульсы в условиях без добавления соединения и без добавления МАО-В фермента указаны как холостой раствор. Концентрация, необходимая для достижения 50% ингибиции, указывается как значение IC₅₀. Результаты показаны в табл. 2.

Таблица 2-1

Пример №	LSD1 Значение IC ₅₀ (мкМ)	MAO-А Значение IC ₅₀ (мкМ)	MAO-В Значение IC ₅₀ (мкМ)
1	1,3	>100	>100
2	0,33	>100	>100
3	0,29	>100	>100
4	1,7	>100	>100
5	4,6	>100	>100
6	0,11	>100	>100
7	0,26	82	>100
8	0,25	>100	>100
9	3,0	>100	>100
10	0,23	>100	>100
11	0,18	>100	>100
12	<0,1	>100	>100
13	12	>100	93
14	2,4	>100	28
15	0,73	89	66
16	<0,1	>100	>100
17	0,22	>100	>100
18	0,26	>100	>100
19	0,65	>100	>100
20	<0,1	>100	>100
21	0,23	>100	88
22	0,14	>100	>100
23	<0,1	>100	>100
24	<0,1	>100	>100
25	3,0	>100	>100
26	0,50	>100	>100
27	0,33	>100	>100
28	<0,1	>100	>100
29	0,40	>100	>100
30	<0,1	>100	>100

Таблица 2-2

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-А IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-В IC ₅₀ значение (мкМ)
31	<0,1	>100	>100
32	<0,1	>100	>100
33	<0,1	>100	>100
34	<0,1	>100	>100
35	0,68	>100	>100
36	3,8	22	6,0
37	99	85	90
38	<0,1	>100	>100
39	<0,1	23	>100
40	<0,1	>100	>100
41	<0,1	67	>100
42	<0,1	>100	>100
43	0,13	>100	>100
44	<0,1	>100	100
45	<0,1	>100	>100
46	<0,1	>100	>100
47	<0,1	>100	>100
48	<0,1	31	>100
49	<0,1	>100	>100
50	<0,1	>100	>100
51	<0,1	>100	>100
52	<0,1	>100	>100
53	<0,1	61	96
54	<0,1	>100	>100
55	<0,1	>100	>100
56	<0,1	>100	>100
57	0,44	>100	>100
58	<0,1	>100	>100
59	<0,1	>100	>100
60	<0,1	>100	>100

Таблица 2-3

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-А IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-В IC ₅₀ значение (мкМ)
61	<0,1	>100	>100
62	<0,1	>100	>100
63	0,32	>100	>100
64	0,30	>100	>100
65	<0,1	25	>100
66	<0,1	98	>100
67	0,10	76	>100
68	0,14	>100	>100
69	<0,1	33	>100
70	<0,1	10	23
71	<0,1	>100	>100
72	<0,1	>100	>100
73	0,58	>100	>100
74	<0,1	>100	>100
75	0,34	>100	>100
76	0,20	>100	>100
77	0,36	>100	>100
78	<0,1	>100	>100
79	0,27	>100	>100
80	<0,1	>100	>100
81	<0,1	36	>100
82	0,24	>100	>100
83	0,28	>100	>100
84	0,23	>100	>100
85	0,81	>100	>100
86	<0,1	87	>100
87	0,18	>100	>100
88	<0,1	>100	>100
89	<0,1	>100	>100
90	0,10	>100	>100

Таблица 2-4

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-А IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-В IC ₅₀ значение (мкМ)
91	<0,1	>100	>100
92	<0,1	>100	>100
93	0,16	>100	>100
94	0,21	>100	>100
95	0,18	>100	>100
96	0,59	>100	>100
97	<0,1	>100	>100
98	0,27	>100	>100
99	<0,1	>100	>100
100	0,82	>100	>100
101	<0,1	>100	>100
102	0,21	>100	>100
103	0,15	>100	>100
104	<0,1	>100	>100
105	0,21	>100	>100
106	0,44	>100	>100
107	1,40	>100	>100
108	0,34	>100	>100
109	2,30	>100	>100
110	<0,1	49	>100
111	0,10	61	>100
112	<0,1	>100	>100
113	<0,1	>100	>100
114	<0,1	>100	>100
115	<0,1	>100	>100
116	0,29	>100	>100
117	0,26	>100	>100
118	0,24	>100	>100
119	0,19	>100	>100
120	<0,1	>100	>100

Таблица 2-5

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-А IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-В IC ₅₀ значение (мкМ)
121	0,12	>100	>100
122	0,17	>100	>100
123	0,10	>100	>100
124	1,90	>100	>100
125	<0,1	>100	>100

Как показано в табл. 2, соединение по настоящему изобретению обладает превосходной ингибиторной активностью в отношении LSD1. Кроме того, ингибиторная активность соединения по настоящему изобретению в отношении MAO-А и в отношении MAO-В является низкой, и соединение по настоящему изобретению обладает селективной ингибиторной активностью в отношении LSD1.

Экспериментальный пример 3.

Индукция Gad1 H3K4 метилирования в первичной культуре нейронов крысы.

Экспериментальный способ.

Гиппокамп и кору головного мозга выделяли у эмбриона крысы SD на 19 день развития эмбриона, получали клеточную суспензию с использованием среды для диссоциации нервных клеток (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L) и высевали на покрытый поли-L-лизином 6-луночный планшет (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L) при плотности 900000 клеток/лунка. В условиях 37°C и 5% CO₂ клетки культивировали в нейробазальной среде (Invitrogen, #211103049), содержащей B27 добавку (Invitrogen, #17504044, разведение 1:50), 2 mM L-глутамина (Lonza, #B76053), 100 Ед./мл пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина (Lonza, #17-602E) и 20 мкг/мл гентамицина сульфата (Lonza, #17-519Z), в течение 10 дней.

Затем добавляли соединение до конечных концентраций 10 мкМ, клетки снова культивировали в течение 3 дней и осуществляли иммунопреципитацию хроматина. Иммунопреципитацию хроматина осуществляли с использованием ChIP-IT Express Enzymatic (Active Motif, #53009) и H3K4me2 антитела (Millipore, #07-030). Культуральный супернатант аспирировали, добавляли охлажденный льдом PBS и клеточную суспензию собирали на льду с использованием CELL SCRAPER (IWAKI). Супернатант удаляли центрифугированием при 3000 об/мин, 4°C в течение 5 мин. К осадку добавляли лизирующий буфер (500 мкл) и клетки лизировали путем инкубации в течение 30 мин на льду. Затем суспензию центрифугировали при 2400 g, 4°C в течение 10 мин, супернатант удаляли, полученный в результате центрифугирования осадок суспендировали в буфере для лизиса клеток [60 mM KCl, 15 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,1 mM EGTA, 15 mM Трис-HCl (рН 7,6), 1,2 M сахарозы, 0,5 mM DTT, ингибитор протеазы (Roche, #4693132)] (500 мкл) и суспензию центрифугировали при 10000 g, 4°C в течение 10 мин. Супернатант удаляли и полученный в результате центрифугирования осадок суспендировали в расщепляющем буфере (120 мкл) и преинкубировали при 37°C в течение 5 мин. Добавляли коктейль для фрагментации и смесь инкубировали при 37°C в течение 20 мин. Добавляли 0,5 М ЭДТА (2,4 мкл) и смесь инкубировали в течение 10 мин на льду и центрифугировали при 18000 об/мин, 4°C в течение 10 мин. Собирали супернатант как хроматиновую фракцию и подвергали иммунопреципитации. С использованием ДНК, полученной иммунопреципитацией хроматина, в качестве матрицы осуществляли количественную ПЦР геномного участка выше Gad1 гена и измеренное значение принимали за уровень Gad1 H3K4me2. Количественную ПЦР осуществляли с использованием системы детекции последовательностей ABI PRISM 7900HT (Applied Biosystems) с использованием прямого праймера: 5'-TGATCTTTCCCTGCTGTCA-3' (SEQ ID NO: 8), обратного праймера: 5'-TCCCCATGAGTAATCCAGAACG-3' (SEQ ID NO: 9) и SYBR Green Realtime PCR Master Mix-Plus-(TOYOBO, #QPK-212). Индукцию Gad1 H3K4me2 соединением выражали уровнем H3K4me2, когда добавляли соединение, по сравнению с уровнем H3K4me2 контроля (без добавления соединения), принимаемым за 100%.

Активность, индуцирующая Gad1 H3K4me2 (%) (индукция H3K4me2, выраженная как процент от контроля)=(уровень H3K4me2 при добавлении соединения÷уровень H3K4me2 без добавления соединения)×100.

Активность каждого соединения, индуцирующая Gad1 H3K4me2, измеренная описанным выше способом, показана в табл. 3.

Таблица 3

Пример №	Индукция Gad1 H3K4me2 (%)
	10 мкМ
102	153
82	115
123	143
99	146
97	184
71	182
118	233

Из результатов, представленных в табл. 3, ясно видно, что соединение по настоящему изобретению обладает эффектом индукции H3K4 метилирования.

Экспериментальный пример 4.

Определение количества клеток крови у мыши.

Экспериментальный способ.

Самцам ICR мыши (далее - мыши) давали акклиматизироваться в течение по меньшей мере одной недели в условиях для выращивания животных. Мышей выращивали в специальном помещении с контролируемой температурой и влажностью с 12:12-часовым циклом свет-темнота, и они имели свободный доступ к пище и воде.

Соединения суспендировали в смеси 0,5% метилцеллюлозы/0,5% лимонной кислоты/дистиллированная вода и вводили перорально. Все соединения продолжали вводить мышам при дозе

1, 10 или 100 мг/кг (массы тела) в течение 7 или 9 дней. Через день после конечного введения соединения цельную кровь собирали.

С использованием Sysmex XT-1800i (Sysmex Corporation) измеряли количество лейкоцитов, количество эритроцитов и количество тромбоцитов в собранной цельной крови на единицу объема. Влияние каждого соединения на количество клеток крови каждого типа определяли путем расчета количества со средним числом каждого типа клеток крови у мыши без введения соединения (0 мг/кг группа) и средним числом каждого типа клеток крови в цельной крови мыши при введении соединения. Количества клеток крови, измеренные указанным выше способом, показаны в табл. 4.

Таблица 4-1

Пример №	Лейкоциты (10 ³ клеток)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.
102	457	71	335	40	425	34	361	50
99	340	30	399	46	378	40	347	28
97	397	59	377	43	366	44	332	34
71	275	15	275	29	276	20	323	16
82	322	17	403	47	424	51	329	21
84	312	44	370	30	339	41	313	38
118	275	15	299	51	312	34	245	12
123	389	42	390	47	368	22	380	24
104	375	22	373	44	397	28	-	-
95	375	22	422	46	408	27	-	-

Таблица 4-2

При- мер №	Эритроциты (10 ⁶ клеток)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.
102	888	16	903	12	929	18	929	16
99	863	17	892	17	915	20	876	19
97	902	12	902	12	890	25	929	18
71	830	32	873	23	817	20	853	8
82	872	11	899	20	926	21	903	19
84	884	25	910	18	880	24	900	12
118	830	32	853	17	907	19	881	13
123	829	13	846	14	854	13	866	7
104	883	8	870	16	872	16	-	-
95	883	8	888	15	898	12	-	-

Таблица 4-3

Пример №	Тромбоциты (10 ³ клеток)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.
102	1401	53	1387	56	1499	43	1417	61
99	1468	71	1442	65	1380	49	1519	99
97	1466	22	1462	65	1483	78	1533	55
71	1148	63	1178	76	1197	67	1322	91
82	1389	35	1399	44	1445	38	1411	58
84	1515	60	1533	43	1627	58	1665	107
118	1148	63	1051	71	1158	66	1176	60
123	1130	58	1086	79	1234	68	1333	75
104	1345	33	1370	32	1404	77	-	-
95	1345	33	1352	66	1482	66	-	-

Из результатов, представленных в табл. 4, ясно видно, что соединение по настоящему изобретению уменьшает влияние на количество лейкоцитов, количество эритроцитов и количество тромбоцитов.

Экспериментальный пример 5.

Определение дистрибуции в гиппокампе мыши.

Экспериментальный способ.

Самцам ICR мышей (далее - мыши) давали акклиматизироваться в течение по меньшей мере одной недели в условиях для выращивания животных. Мышей выращивали в специальном помещении с контролируемой температурой и влажностью с 12:12-часовым циклом свет-темнота, и они имели свободный доступ к пище и воде.

Соединения суспендировали в смеси 0,5% метилцеллюлозы/0,5% лимонной кислоты/дистиллированная вода и вводили перорально. Все соединения вводили мышам при дозе 10 мг/кг (массы тела).

Образцы крови собирали через 0,5 или 1 ч после введения соединения и одновременно выделяли гиппокамп. Концентрацию в плазме и концентрацию в гиппокампе каждого испытываемого соединения измеряли методом LC/MS/MS, рассчитывали отношение (отношение концентрации в гиппокампе/плазме) и оценивали дистрибуцию в гиппокампе. Результаты показаны в табл. 5.

Таблица 5

Пример №	время после введения (час)	Концентрация (мкг/мл или мкг/г)				Отношение (гиппокамп/плазма)	
		Плазма		Гиппокамп			
		Средн.	Ст. откл.	Средн.	Ст. откл.		
102	1	0,348	0,008	0,104	0,021	0,298	0,062
99	1	2,948	0,934	0,640	0,168	0,223	0,047
97	1	0,978	0,182	0,194	0,012	0,205	0,051
71	1	0,229	0,027	0,082	0,015	0,358	0,063
82	1	1,327	0,115	0,170	0,021	0,128	0,015
84	1	0,523	0,120	0,177	0,040	0,339	0,014
118	1	0,405	0,113	0,151	0,022	0,384	0,061
123	0,5	1,107	0,123	0,369	0,089	0,333	0,070

Как показано в табл. 5, была подтверждена дистрибуция в гиппокампе для всех соединений по настоящему изобретению.

Пример состава 1.

Лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, можно получить, например, в соответствии со следующим способом формирования.

1. Капсула.

(1) соединение, полученное в Примере 1	10 мг
(2) лактоза	90 мг
(3) кристаллическая целлюлоза	70 мг
(4) стеарат магния	10 мг
1 капсула	180 мг

Общее количество указанных выше (1), (2) и (3) и 5 мг (4) смешивают и смесь гранулируют. К смеси добавляют остальные 5 мг (4) и все количество заключают в желатиновую капсулу.

2. Таблетка

(1) соединение, полученное в Примере 1	10 мг
(2) лактоза	35 мг
(3) кукурузный крахмал	150 мг
(4) кристаллическая целлюлоза	30 мг
(5) стеарат магния	5 мг
1 таблетка	230 мг

Общее количество указанных выше (1), (2) и (3), 20 мг (4) и 2,5 мг (5) смешивают и смесь гранулируют. К смеси добавляют остальные 10 мг (4) и 2,5 мг (5), и смесь подвергают прессованию в форме с получением таблетки.

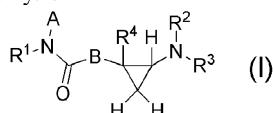
Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению обладает превосходным ингибирующим действием в отношении LSD1 и является полезным в качестве лекарственного средства, такого как средство для профилактики или лечения рака, шизофрении, расстройства развития, в частности заболеваний с интеллектуальным нарушением (например, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза), нейродегенеративных заболеваний (например, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации (например, дентато-рубро-паллиод-льюисовой атрофии) и болезни Гентингтона (хореи Гентингтона)), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости и т.п.

Заявка на данное изобретение основана на патентной заявке № 2014-82057, поданной в Японии, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой



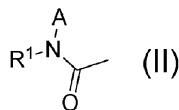
где А представляет собой:

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами), необязательно замещенной атомом(ами) галогена, или

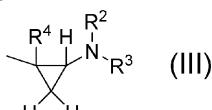
(2) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную атомом(ами) галогена;

В представляет собой кольцо, выбранное из тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафтилина и 2,3-дигидробензофурана, при этом указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(ами) и связывается через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними

с группой, представленной формулой



и группой, представленной формулой



,

где R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой:

(1) атом водорода;

(2) C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы;

(b) C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами),

(c) тетрагидропиридинильной группы или пиперидинильной группы, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(ами), необязательно замещенной заместителем(ями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(ами), и

(d) оксациазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой;

(3) C_{3-10} циклоалкильную группу, необязательно замещенную заместителем(ями), выбранным из аминогруппы и атома галогена; или

(4) тетрагидропиридинильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем(ями), выбранным из:

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы;

(b) C_{1-6} алкилкарбонильной группы и

(c) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

А представляет собой:

(1) пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропирианильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами), или

(2) циклогексильную группу, необязательно замещенную атомом(ами) галогена;

В представляет собой тиофеновое кольцо, которое необязательно является замещенным C₁₋₆алкильной группой(ами);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропирианилметильную группу, циклобутилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропирианильную группу;

R⁴ представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, где

А представляет собой пиразолильную группу, тиадиазолильную группу или тетрагидропирианильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆алкильной группой(ами);

В представляет собой тиофеновое кольцо, которое необязательно замещено C₁₋₆алкильной группой(ами);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой циклопропилметильную группу или циклобутильную группу;

R⁴ представляет собой атом водорода,

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. 5-((1R,2R)-2-((Циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

5. 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

6. 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Лекарственное средство, обладающее ингибиторной активностью в отношении лизин-специфической деметилазы-1 (LSD1), содержащее соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Лекарственное средство для профилактики или лечения шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости, содержащее соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль.

9. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве в качестве активного ингредиента в профилактике или лечении шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости.

10. Способ ингибирования LSD1 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Способ профилактики или лечения шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Применение соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли для получения профилактического или терапевтического средства от шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости.

