

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201692052 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2017.04.28(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) ЦИКЛОПРОПАНАМИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 2014-082057

(32) 2014.04.11

(33) JP

(86) PCT/JP2015/061651

(87) WO 2015/156417 2015.10.15

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

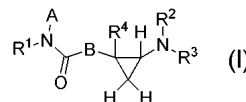
(72) Изобретатель:

Мацумото Сигемицу, Хаттори Ясуси,
Тоефуку Масаси, Моримото Синдзи,
Даини Масаки, Кодзима Такуто, Каку
Томохиро, Ито Мицухиро (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предоставляет 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, спиноцереbellарной дегенерации (например, дентато-рубродо-паллидо-люйсовской 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.

A1

201692052

201692052

A1

ЦИКЛОПРОПАНАМИНОВОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ

Область техники

[0001]

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-паллидо-люйисовой атрофии) и болезни Гентингтона), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости, и т.п.

[0002]

(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.

[0003]

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.

[0004]

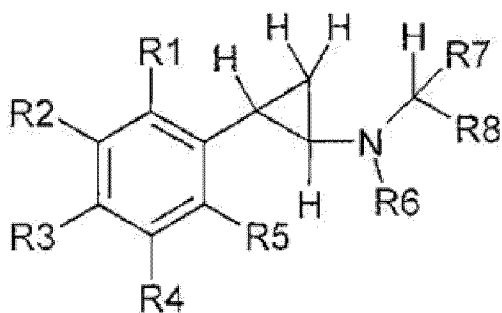
С другой стороны, LSD1 также катализирует реакцию деметилирования метилированного продукта 9-го лизинового остатка гистона H3 (H3K9me). Сообщалось о снижении уровня метилирования H3K9 в животных моделях некоторых заболеваний, например, в животных моделях кокаиновой зависимости и синдрома Клифстра (*Science* 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.

[0005]

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

[0006]



Формула I

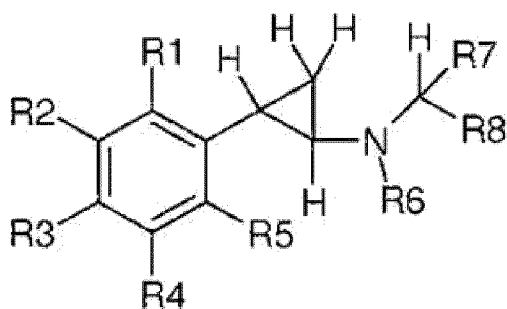
[0007]

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-гетероциклил или -L-арил, где L представляет собой $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_n-$ или $-(CH_2)_nS(CH_2)_n-$, и n имеет значение 0, 1, 2 или 3.

[0008]

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

[0009]



Формула I

[0010]

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, алкокси и т.п.

[0011]

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

[0012]



I

[0013]

где (A') представляет собой арил, арилалкокси, гетероциклил 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.

[0014]

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

[0015]



(I)

[0016]

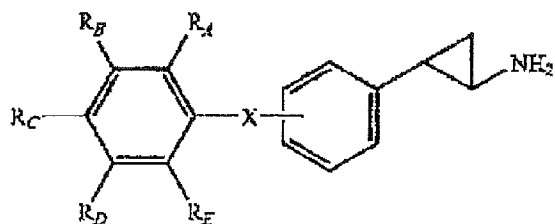
где (A') представляет собой арил, арилалкокси, арилалкил, гетероциклил и т.п.; (A) представляет собой гетероарил или арил; X имеет значение 0, 1, 2 или 3; (B) представляет собой циклопропильное кольцо; (Z) представляет собой -NH-; (L)

представляет собой $-(\text{CH}_2)_m\text{CR}_1\text{R}_2-$, где m имеет значение 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и R_1 и R_2 , каждый независимо, представляют собой H или C_1 -6 алкил.

[0017]

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

[0018]



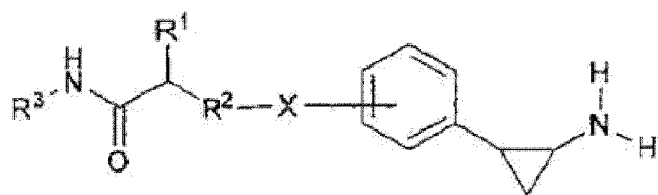
[0019]

где X представляет собой связь, O , S или NH ; и R_A , R_B , R_C , R_D и R_E , каждый независимо, представляют собой H , C_1 -7 алкил и т.п.

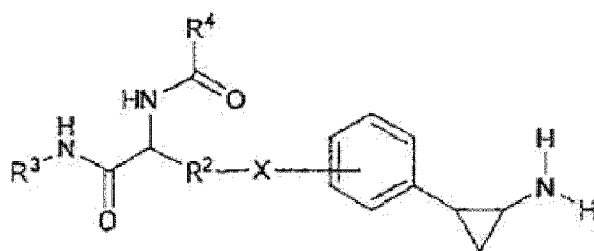
[0020]

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

[0021]



(I)



(II)

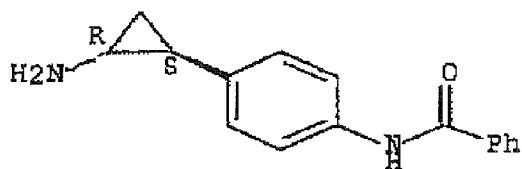
[0022]

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.; и X представляет собой O, NH_2 , $NHCO$, $CONH$, S или CH_2 .

[0023]

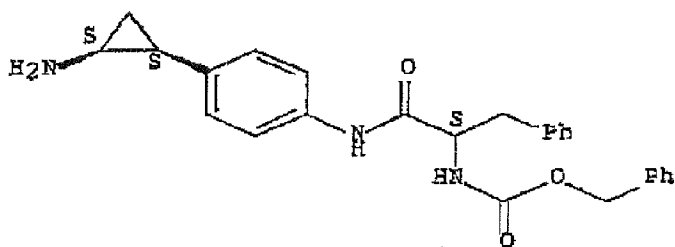
J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (непатентный документ 1) раскрывает соединения следующих формул в качестве ингибитора LSD 1/2:

[0024]

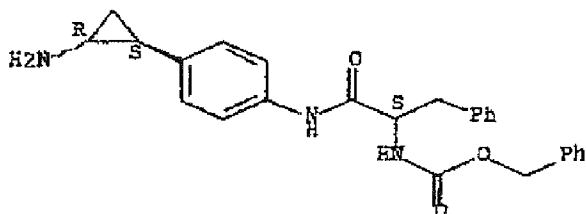


● HCl

(13b)



(15e)



● HCl

(14e)

[0025]

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

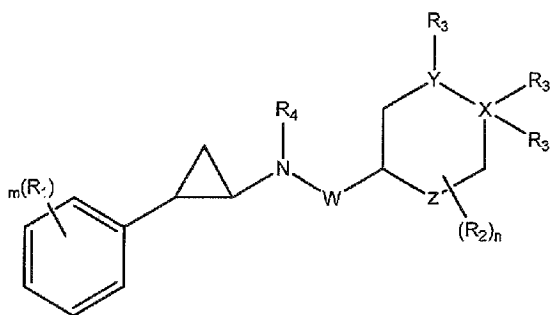
[0026]

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

[0027]

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

[0028]



[0029]

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-1H-пирозол-4-ила, гидроксид, C_{1-4} алкокси, галогена, амида, амина, замещенного амина 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 амина, амина, мочевины, амида, сульфонида, арилалкила и гетероарилалкила;

каждый Ra независимо представляет собой H, фенил, фенилметил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 1,2-диметил-1H-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 C_{1-3} алкил, или когда они связаны с одним и тем же атомом, Ra и Rb вместе образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

R_4 представляет собой C_{1-4} алкил, ацил, $-C(O)CF_3$ или H;

W представляет собой $-(CH_2)_{1-4}$ или $-CH(Rc)(CH_2)_{0-3}$, где Rc представляет собой CN или C_{1-4} алкил;

Y представляет собой N или C;

X представляет собой N или C;

Z представляет собой O или $(CH_2)_q$, где q имеет значение 0-2, и когда q имеет значение 0, Z представляет собой связь;

m имеет значение 0-3, n имеет значение 0-3;

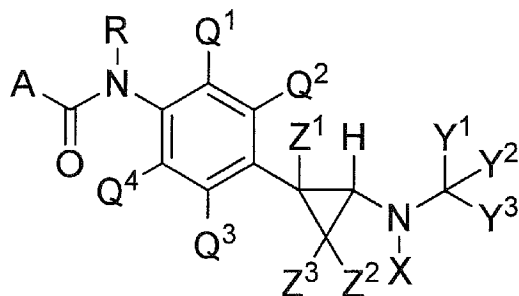
при условии, что когда Z представляет собой O, Y представляет собой N и X представляет собой C;

также при условии, что когда X представляет собой C, по меньшей мере одна из R₃ групп, присоединенных к X, не является H.

[0030]

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

[0031]



[0032]

где

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

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

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

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(заместители);

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

Y¹, Y² и Y³, каждый независимо, представляют собой атом водорода, углеводородную группу, необязательно содержащую

заместитель (заместители), или гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель (заместители);

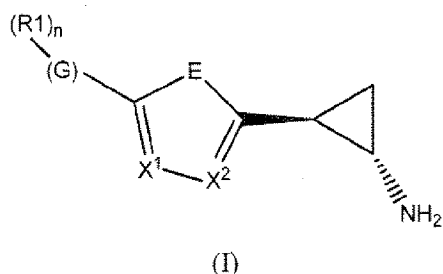
каждые из X и Y¹, и Y¹ и Y² необязательно связаны друг с другом с образованием кольца, необязательно содержащего заместитель (заместители); и

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

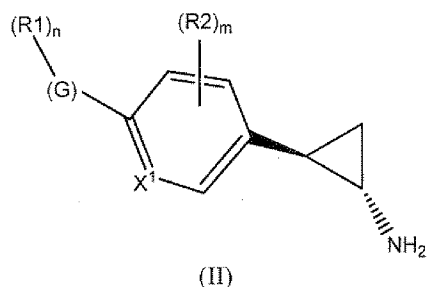
[0033]

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

[0034]



[0035]



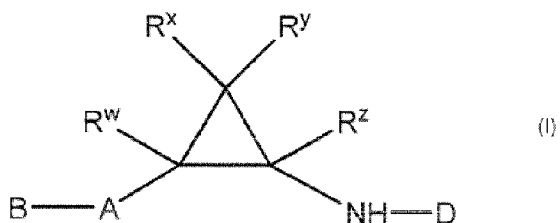
[0036]

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

[0037]

WO 2013/057322 (патентный документ 12) раскрывает, в качестве ингибитора LSD1, соединение следующей формулы или его соль.

[0038]



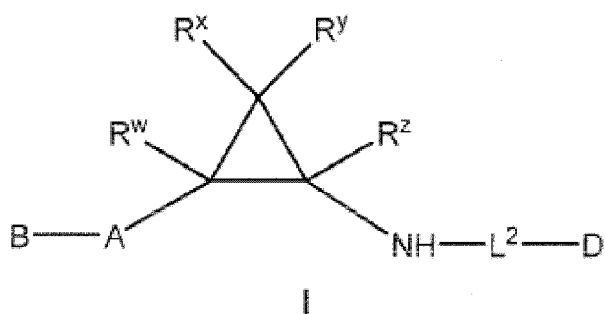
[0039]

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

[0040]

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

[0041]



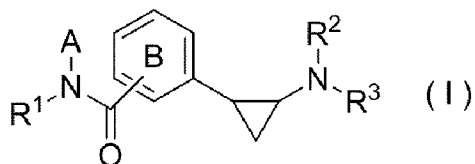
[0042]

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

[0043]

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

[0044]



[0045]

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

[0046]

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.

[0047]

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 дезингибированию транскрипции бета-глобина и обеспечивает эффект лечения.

Перечень документов

Патентные документы

[0048]

- 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

[0049]

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

[0050]

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-рубропаллидо-лькисовой атрофии) и болезни Гентингтона (хореи Гентингтона)), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости, такой как кокаиновая зависимость, и т.п.

Средства решения задач

[0051]

Авторы настоящего изобретения провели глубокие исследования в попытке решить указанные выше задачи, и было обнаружено, что соединение, представленное следующей формулой (I), обладает превосходным ингибирующим действием в отношении

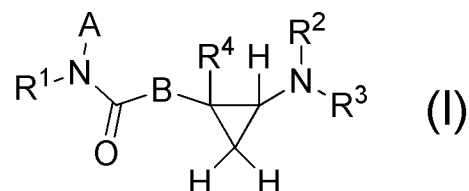
LSD1 и высокой селективностью в отношении LSD1, что привело к созданию настоящего изобретения.

[0052]

Соответственно, настоящее изобретение относится к следующему.

[1] Соединение, представленное формулой

[0053]



[0054]

где

A представляет собой необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную углеводородную группу;

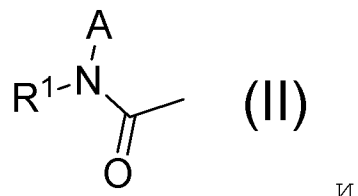
B представляет собой кольцо, выбранное из

(1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, необязательно конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом, и

(2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

где кольцо, представленное как кольцо B, является необязательно замещенным и связывается, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, с группой, представленной формулой

[0055]

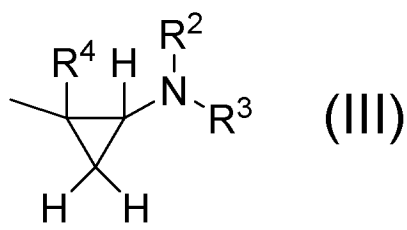


и

[0056]

группой, представленной формулой

[0057]



[0058]

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

А и R^1 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы; и

R^2 и R^3 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы,

или его соль (далее также указывается как соединение (I)).

[0059]

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

(1) необязательно замещенную гетероциклическую группу или

(2) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу,

или его соль.

[0060]

[3] Соединение по пункту [1] или [2], где В представляет собой кольцо, выбранное из

(1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла и

(2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

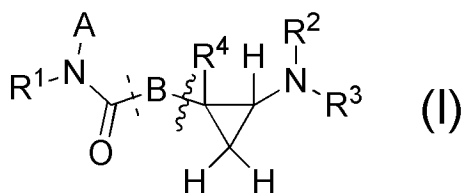
где кольцо, представленное как кольцо В, является необязательно замещенным и связывается, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, с группой, представленной формулой (II), и группой, представленной формулой (III),

или его соль.

[0061]

[4] Соединение по пункту [1], [2] или [3], где в формуле

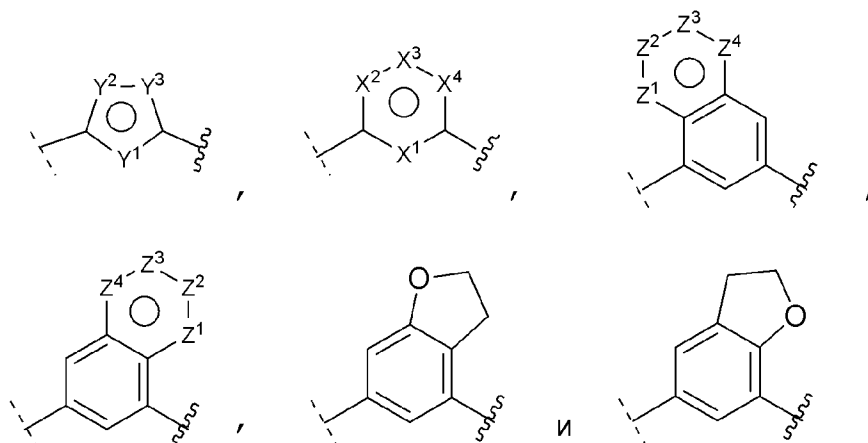
[0062]



[0063]

В представляет собой кольцо, выбранное из

[0064]



[0065]

где

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом азота;

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы;

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы; и

Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным, или его соль.

[0066]

[5] Соединение по пункту [1], [2], [3] или [4], где R^1 , R^2 и R^4 , каждый независимо, представляют собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу,

или его соль.

[0067]

[6] Соединение по пункту [1], [2], [3], [4] или [5], где R^3 представляет собой

- (1) атом водорода,
- (2) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу,
- (3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу

или

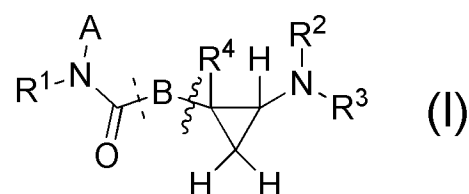
- (4) необязательно замещенную гетероциклическую группу,

или его соль.

[0068]

[7] Соединение по пункту [1], где в формуле

[0069]



[0070]

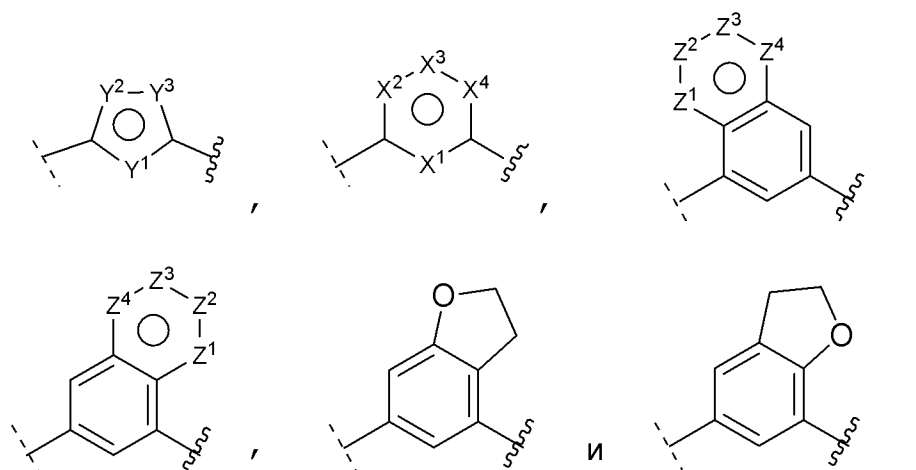
A представляет собой

(1) (i) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или (ii) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(группами), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена, или

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

B представляет собой кольцо, выбранное из

[0071]



[0072]

где

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом азота;

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы;

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы; и

Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным C_{1-6} алкильной группой (группами);

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 (заместителями), выбранным из

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(c) 4-6-членной неароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (группами), необязательно замещенной заместителем (заместителями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой (группами), и

(d) 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами),

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

(4) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную заместителем (заместителями), выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом(атомами) галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(d) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0073]

[7A] Соединение по пункту [1], где А представляет собой

(1) (i) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или (ii) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(группами), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена, или

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

В представляет собой кольцо, выбранное из

тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо является необязательно замещенным C_{1-6} алкильной группой(группами);

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(заместителями), выбранным из

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(c) 4-6-членной неароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой(группами), необязательно замещенной заместителем(заместителями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой(группами), и

(d) 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной аминогруппой(группами),

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

(4) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную заместителем(заместителями), выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом(атомами) галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(d) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0074]

[8] Соединение по пункту [1], где А представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, оксадиазолильную группу, тиенильную группу, пиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(группами), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена, или

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

В представляет собой кольцо, выбранное из

тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(группами);

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(заместителями), выбранным из

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

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

(d) оксадиазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой,

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

(4) тетрагидропиранильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем (заместителями), выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(d) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0075]

[8A] Соединение по пункту [1], где А представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, оксадиазолильную группу, тиенильную группу, пиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами), необязательно замещенной атомом (атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

(2) циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу или циклогексильную группу, каждая из

которых необязательно замещена атомом (атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

В представляет собой кольцо, выбранное из тиафена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

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 (заместителями) (предпочтительно одним заместителем), выбранным из

(a) циклопропильной группы или циклобутильной группы,

(b) фенильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой (группами) (предпочтительно одной карбоксигруппой),

(c) тетрагидропиранильной группы или пиперидинильной группы, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), необязательно замещенной заместителем (заместителями) (предпочтительно одним заместителем), выбранным из карбоксигруппы и фенильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой (группами) (предпочтительно одной карбоксигруппой), и

(d) оксадиазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой (одной аминогруппой),

(3) циклобутильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем (заместителями) (предпочтительно 1 или 2 заместителями), выбранным из аминогруппы и атома галогена, или

(4) тетрагидропиранильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем (заместителями) (предпочтительно одним заместителем), выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена),

(b) циклопропильной группы,

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

(d) циклопропилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0076]

[9] Соединение по пункту [1], где А представляет собой

(1) пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(группами) (предпочтительно 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами), или

(2) циклогексильную группу, необязательно замещенную атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

В представляет собой

тиофеновое кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой(группами) (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, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0077]

[9A] Соединение по пункту [1], где А представляет собой

пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой(группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой),

В представляет собой

тиофеновое кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₆ алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C₁₋₆ алкильной группой);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

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

R⁴ представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0078]

[10] Соединение по пункту [1], где А представляет собой пирозолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆ алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C₁₋₆ алкильной группой),

В представляет собой

тиофеновое кольцо, при этом указанное кольцо необязательно замещено C₁₋₆ алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C₁₋₆ алкильной группой);

R¹ представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

R³ представляет собой циклопропилметильную группу или циклобутильную группу; и

R⁴ представляет собой атом водорода,

или его соль.

[0079]

[11] 5-((1R, 2R)-2-(Циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид или его соль.

[0080]

[12] 4-((1S, 2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид или его соль.

[0081]

[13] 4-((1S, 2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид или его соль.

[0082]

[14] Лекарственное средство, включающее соединение по любому из пунктов [1]-[13], [7A], [8A] и [9A] или его соль.

[0083]

[15] Лекарственное средство по пункту [14], которое является ингибитором LSD1.

[0084]

[15A] Лекарственное средство по пункту [14], которое представляет собой профилактическое или терапевтическое средство от шизофрении, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона или болезни Гентингтона (хореи Гентингтона).

[0085]

[16] Лекарственное средство по пункту [14], которое представляет собой профилактическое или терапевтическое средство от шизофрении, расстройства 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.

[0086]

[17] Соединение по любому из пунктов [1]-[13], [7A], [8A] и [9A] или его соль для применения 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.

[0087]

[18] Способ ингибирования LSD1 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по любому из пунктов [1]-[13], [7A], [8A] и [9A] или его соли.

[0088]

[19] Способ профилактики или лечения шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клифстра, нейрофиброматоз 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 любому из пунктов [1]-[13], [7A], [8A] и [9A] или его соли.

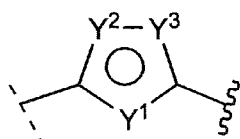
[0089]

[20] Применение соединения по любому из пунктов [1]-[13], [7A], [8A] и [9A] или его 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.

[0090]

[7B] Соединение по пункту [4], где В представляет собой кольцо, представленное формулой

[0091]



[0092]

где

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы; и

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным, или его соль.

[0093]

[8B] Соединение по пункту [1], где В представляет собой кольцо, выбранное из тиафена и тиазола, и указанное кольцо является необязательно замещенным, или его соль.

[0094]

[9B] Соединение по пункту [1], [7B] или [8B], где R² представляет собой атом водорода и R³ представляет собой циклопропилметильную группу, или его соль.

[0095]

[10B] Соединение по пункту [1], [7B] или [8B], где R² представляет собой атом водорода и R³ представляет собой циклобутильную группу, или его соль.

[0096]

[11B] Соединение по пункту [1], [7B] или [8B], где R² представляет собой атом водорода и R³ представляет собой тетрагидропиранильную группу, или его соль.

[0097]

[12B] Соединение по пункту [1], [7B] или [8B], где R² представляет собой атом водорода и R³ представляет собой тетрагидропиранилметильную группу, или его соль.

[0098]

[13B] Соединение по пункту [1], [7B] или [8B], где R² представляет собой атом водорода и R³ представляет собой необязательно замещенную пиперидинильную группу (предпочтительно пиперидинильную группу, необязательно замещенную одной C₁₋₆ алкильной группой, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена), или его соль.

[0099]

[14B] Соединение по любому из пунктов [1] и [7B]-[13B], где R¹ представляет собой атом водорода, или его соль.

[0100]

[15B] Соединение по любому из пунктов [1] и [7B]-[14B], где А представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C₁₋₆ алкильной группой (группами)

(предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

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

[0101]

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 иод.

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, диформетил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромэтил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

В описании настоящего изобретения примеры " C_{2-6} алкенильной группы" включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₂₋₆ алкинильной группы" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₃₋₁₀ циклоалкильной группы" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

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

В описании настоящего изобретения примеры "C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы" включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

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

В описании настоящего изобретения примеры "C₇₋₁₆ арилкильной группы" включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[0102]

В описании настоящего изобретения примеры "C₁₋₆ алкоксигруппы" включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкоксигруппы" включают C₁₋₆ алкоксигруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5

атомов галогена. Конкретные примеры включают метокси, диформетокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

В описании настоящего изобретения примеры "C₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы" включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

В описании настоящего изобретения примеры "C₁₋₆ алкилтиогруппы" включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилтиогруппы" включают C₁₋₆ алкилтиогруппу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метилтио, диформетилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

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

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилкарбонильной группы" включают C₁₋₆ алкилкарбонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Конкретные примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₁₋₆ алкоксикарбонильной группы" включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексиллоксикарбонил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₆₋₁₄ арилкарбонильной группы" включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₇₋₁₆ аралкилкарбонильной группы" включают фенилацетил и фенилпропионил.

В описании настоящего изобретения примеры "5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы" включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

В описании настоящего изобретения примеры "3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы" включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[0103]

В описании настоящего изобретения примеры "моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильной группы" включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

В описании настоящего изобретения примеры "моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильной группы" включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

В описании настоящего изобретения примеры "C₁₋₆ алкилсульфонильной группы" включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно галогенированной C₁₋₆ алкилсульфонильной группы" включают C₁₋₆ алкилсульфонильную группу, необязательно содержащую от 1 до 7, предпочтительно от 1 до 5 атомов галогена. Конкретные примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4, 4, 4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

В описании настоящего изобретения примеры "С₆₋₁₄ арилсульфонильной группы" включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[0104]

В описании настоящего изобретения примеры "заместителя" включают атом галогена, цианогруппу, нитрогруппу, необязательно замещенную углеводородную группу, необязательно замещенную гетероциклическую группу, ацильную группу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенную карбамоильную группу, необязательно замещенную тиокарбамоильную группу, необязательно замещенную сульфоамильную группу, необязательно замещенную гидроксигруппу, необязательно замещенную сульфанильную (SH) группу и необязательно замещенную силильную группу.

В описании настоящего изобретения примеры "углеводородной группы" (включая "углеводородную группу" из "необязательно замещенной углеводородной группы") включают С₁₋₆ алкильную группу, С₂₋₆ алкенильную группу, С₂₋₆ алкинильную группу, С₃₋₁₀ циклоалкильную группу, С₃₋₁₀ циклоалкенильную группу, С₆₋₁₄ арильную группу и С₇₋₁₆ аралкильную группу.

[0105]

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

[группа заместителей А]

- (1) атом галогена,
- (2) нитрогруппа,
- (3) цианогруппа,
- (4) оксогруппа,
- (5) гидроксигруппа,
- (6) необязательно галогенированная С₁₋₆ алкоксигруппа,
- (7) С₆₋₁₄ арилоксигруппа (например, фенокси, нафтокси),
- (8) С₇₋₁₆ аралкилоксигруппа (например, бензилокси),

- (9) 5-14-членная ароматическая гетероциклилоксигруппа (например, пиридилокси),
- (10) 3-14-членная неароматическая гетероциклилоксигруппа (например, морфолинилокси, пиперидинилокси),
- (11) C_{1-6} алкилкарбонилксигруппа (например, ацетокси, пропаноилокси),
- (12) C_{6-14} арилкарбонилксигруппа (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси, 2-нафтоилокси),
- (13) C_{1-6} алкоксикарбонилксигруппа (например, метоксикарбонилкси, этоксикарбонилкси, пропоксикарбонилкси, бутоксикарбонилкси),
- (14) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоилксигруппа (например, метилкарбамоилкси, этилкарбамоилкси, диметилкарбамоилкси, диэтилкарбамоилкси),
- (15) C_{6-14} арилкарбамоилксигруппа (например, фенилкарбамоилкси, нафтилкарбамоилкси),
- (16) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, никотиноилокси),
- (17) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонилксигруппа (например, морфолинилкарбонилкси, пиперидинилкарбонилкси),
- (18) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонилксигруппа (например, метилсульфонилкси, трифторметилсульфонилкси),
- (19) C_{6-14} арилсульфонилксигруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфонилкси, толуолсульфонилкси),
- (20) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилтиогруппа,
- (21) 5-14-членная ароматическая гетероциклическая группа,
- (22) 3-14-членная неароматическая гетероциклическая группа,
- (23) формильная группа,
- (24) карбоксигруппа,
- (25) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилкарбонильная группа,
- (26) C_{6-14} арилкарбонильная группа,

- (27) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбонильная группа,
- (28) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбонильная группа,
- (29) C_{1-6} алкоксикарбонильная группа,
- (30) C_{6-14} арилоксикарбонильная группа (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил, 2-нафтилоксикарбонил),
- (31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильная группа (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил),
- (32) карбамоильная группа,
- (33) тиокарбамоильная группа,
- (34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильная группа,
- (35) C_{6-14} арилкарбамоильная группа (например, фенилкарбамоил),
- (36) 5-14-членная ароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, пиридилкарбамоил, тиенилкарбамоил),
- (37) 3-14-членная неароматическая гетероциклилкарбамоильная группа (например, морфолинилкарбамоил, пиперидинилкарбамоил),
- (38) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфонильная группа,
- (39) C_{6-14} арилсульфонильная группа,
- (40) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфонильная группа (например, пиридилсульфонил, тиенилсульфонил),
- (41) необязательно галогенированная C_{1-6} алкилсульфинильная группа,
- (42) C_{6-14} арилсульфинильная группа (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил, 2-нафтилсульфинил),
- (43) 5-14-членная ароматическая гетероциклилсульфинильная группа (например, пиридилсульфинил, тиенилсульфинил),
- (44) аминогруппа,
- (45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппа (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино, N-этил-N-метиламино),

- (46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппа (например, фениламино),
- (47) 5-14-членная ароматическая гетероциклиламиногруппа (например, пиридиламино),
- (48) C_{7-16} аралкиламиногруппа (например, бензиламино),
- (49) формиламиногруппа,
- (50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппа (например, ацетиламино, пропаноиламино, бутаноиламино),
- (51) (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкилкарбонил) аминогруппа (например, N-ацетил-N-метиламино),
- (52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппа (например, фенилкарбониламино, нафтилкарбониламино),
- (53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппа (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино, трет-бутоксикарбониламино),
- (54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппа (например, бензилоксикарбониламино),
- (55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппа (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино),
- (56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппа, необязательно замещенная C_{1-6} алкильной группой (например, фенилсульфониламино, толуолсульфониламино),
- (57) необязательно галогенированная C_{1-6} алкильная группа,
- (58) C_{2-6} алкенильная группа,
- (59) C_{2-6} алкинильная группа,
- (60) C_{3-10} циклоалкильная группа,
- (61) C_{3-10} циклоалкенильная группа и
- (62) C_{6-14} арильная группа.

[0106]

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.

В описании настоящего изобретения примеры "гетероциклической группы" (включая "гетероциклическую группу" из "необязательно замещенной гетероциклической группы") включают (i) ароматическую гетероциклическую группу, (ii) неароматическую гетероциклическую группу и (iii) 7-10-членную связанную мостиковой связью гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве образующего кольцо атома, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

[0107]

В описании настоящего изобретения примеры "ароматической гетероциклической группы" (включая "5-14-членную ароматическую гетероциклическую группу") включают 5-14-членную (предпочтительно 5-10-членную) ароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего кольцо атома, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры "ароматической гетероциклической группы" включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и т.п.; и 8-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) ароматические гетероциклические группы, такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фуропиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопиразинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фуропиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриазинил, нафто [2,3-b] тиенил, феноксатиинил, индолил, isoиндолил, 1H-индазолил, пуринил,

изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и т.п.

[0108]

В описании настоящего изобретения примеры "неароматической гетероциклической группы" (включая "3-14-членную неароматическую гетероциклическую группу") включают 3-14-членную (предпочтительно 4-10-членную) неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего кольцо атома, помимо атома углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода.

Предпочтительные примеры "неароматической гетероциклической группы" включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиранил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротииопиранил, тетрагидропиримидинил, тетрагидропиридазинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил, диазоканил и т.п.; и 9-14-членные конденсированные полициклические (предпочтительно би- или трициклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензимидазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензизотиазолил, дигидронафто [2, 3-b] тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолизинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено [2, 3-c] пиридинил, тетрагидробензазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиазинил,

гексагидрофеноксазинил, тетрагидрофталазинил,
 тетрагидронафтиридинил, тетрагидрохиназолинил,
 тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро- β -
 карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофеназинил,
 тетрагидротоксантинил, октагидроизохинолил и т.п.

[0109]

В описании настоящего изобретения предпочтительные примеры "7-10-членной связанной мостиковой связью гетероциклической группы" включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

В описании настоящего изобретения примеры "азотсодержащей гетероциклической группы" включают "гетероциклическую группу", содержащую по меньшей мере один атом азота в качестве образующего кольцо атома.

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной гетероциклической группы" включают гетероциклическую группу, необязательно содержащую заместитель (заместители), выбранный из указанной выше группы заместителей А.

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

[0110]

В описании настоящего изобретения примеры "ацильной группы" включают формильную группу, карбоксигруппу, карбамоильную группу, тиокарбамоильную группу, сульфиногруппу, сульфогруппу, сульфоамонийную группу и фосфоногруппу, каждая из которых необязательно содержит "1 или 2 заместителя, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкенильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы, C₇₋₁₆ аралкильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы и 3-14-членной неароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из атома галогена,

необязательно галогенированной C_{1-6} алкоксигруппы, гидроксигруппы, нитрогруппы, цианогруппы, аминогруппы и карбамоильной группы”.

Примеры “ацильной группы” также включают углеводород-сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группу и гетероциклилсульфинильную группу.

Здесь, углеводород-сульфонильная группа означает связанную с углеводородной группой сульфонильную группу, гетероциклилсульфонильную группа означает связанную с гетероциклической группой сульфонильную группу, углеводород-сульфинильную группа означает связанную с углеводородной группой сулфинильную группу, и гетероциклилсульфинильная группа означает связанную с гетероциклической группой сулфинильную группу.

Предпочтительные примеры “ацильной группы” включают формильную группу, карбоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбонильную группу, C_{2-6} алкенилкарбонильную группу (например, кротоноил), C_{3-10} циклоалкилкарбонильную группу (например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил, циклогептанкарбонил), C_{3-10} циклоалкенилкарбонильную группу (например, 2-циклогексенкарбонил), C_{6-14} арилкарбонильную группу, C_{7-16} аралкилкарбонильную группу, 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонильную группу, 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонильную группу, C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил, нафтилоксикарбонил), C_{7-16} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, фенетилоксикарбонил), карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, 5-14-членную ароматическую

гетероциклическую карбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), 5-14-членную ароматическую гетероциклическую тиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил), сульфино группу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу (например, метилсульфинил, этилсульфинил), сульфогруппу, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{6-14} арилсульфонильную группу, фосфоно группу и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфоногруппу (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно, дибутилфосфоно).

[0111]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной аминогруппы" включают аминогруппу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической карбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклической карбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной аминогруппы включают аминогруппу, моно- или ди- (необязательно

галогенированную C_{1-6} алкил)аминогруппу (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино, дибутиламино), моно- или ди- C_{2-6} алкениламиногруппу (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппу (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппу (например, фениламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппу (например, бензиламино, дибензиламино), моно- или ди- (необязательно галогенированную C_{1-6} алкил)-карбониламиногруппу (например, ацетиламино, пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбониламиногруппу (например, бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппу (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, никотиноиламино, изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбониламиногруппу (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппу (например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членную ароматическую гетероциклиламиногруппу (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппу, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил) аминогруппу (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил) аминогруппу (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппу (например, метилсульфониламино, этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппу (например, фенилсульфониламино), (C_{1-6} алкил) (C_{1-6} алкил-карбонил) аминогруппу (например, N-ацетил-N-метиламино) и (C_{1-6} алкил) (C_{6-14} арилкарбонил) аминогруппу (например, N-бензоил-N-метиламино).

[0112]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной карбамоильной группы" включают карбамоильную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6}

алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной карбамоильной группы включают карбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильную группу (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилкарбамоильную группу (например, циклопропилкарбамоил, циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильную группу (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильную группу (например, ацетилкарбамоил, пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильную группу (например, бензоилкарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбамоильную группу (например, пиридилкарбамоил).

[0113]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной тиокарбамоильной группы" включают тиокарбамоильную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклилкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклилкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16}

аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной тиокарбамоильной группы включают тиокарбамоильную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильную группу (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил, N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильную группу (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильную группу (например, циклопропилтиокарбамоил, циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильную группу (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильную группу (например, бензилтиокарбамоил, фенетилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, ацетилтиокарбамоил, пропионилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилтиокарбамоильную группу (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членную ароматическую гетероциклтиокарбамоильную группу (например, пиридилтиокарбамоил).

[0114]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной сульфоамойльной группы" включают сульфоамойльную группу, необязательно содержащую "1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, каждая из которых необязательно

содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфоамойльной группы включают сульфоамойльную группу, моно- или ди- C_{1-6} алкилсульфоамойльную группу (например, метилсульфоамойл, этилсульфоамойл, диметилсульфоамойл, диэтилсульфоамойл, N-этил-N-метилсульфоамойл), моно- или ди- C_{2-6} алкенилсульфоамойльную группу (например, диаллилсульфоамойл), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилсульфоамойльную группу (например, циклопропилсульфоамойл, циклогексилсульфоамойл), моно- или ди- C_{6-14} арилсульфоамойльную группу (например, фенилсульфоамойл), моно- или ди- C_{7-16} аралкилсульфоамойльную группу (например, бензилсульфоамойл, фенетилсульфоамойл), моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилсульфоамойльную группу (например, ацетилсульфоамойл, пропионилсульфоамойл), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилсульфоамойльную группу (например, бензоилсульфоамойл) и 5-14-членную ароматическую гетероциклизсульфоамойльную группу (например, пиридилсульфоамойл).

[0115]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной гидроксигруппы" включают гидроксильную группу, необязательно содержащую "заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы, C_{7-16} аралкилкарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклизкарбонильной группы, 3-14-членной неароматической гетероциклизкарбонильной группы, C_{1-6} алкоксикарбонильной группы, 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, карбамоильной группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильной группы, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильной группы, C_{1-6} алкилсульфонильной группы и C_{6-14} арилсульфонильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной гидроксигруппы включают гидроксигруппу, C_{1-6} алкоксигруппу, C_{2-6} алкенилоксигруппу (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси, 3-гексенилокси), C_{3-10} циклоалкилоксигруппу (например, циклогексилокси), C_{6-14} арилоксигруппу (например, фенокси, нафтилокси), C_{7-16} аралкилоксигруппу (например, бензилокси, фенетилокси), C_{1-6} алкилкарбонилоксигруппу (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси), C_{6-14} арилкарбонилоксигруппу (например, бензоилокси), C_{7-16} аралкилкарбонилоксигруппу (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, никотиноилокси), 3-14-членную неароматическую гетероциклилкарбонилоксигруппу (например, пиперидинилкарбонилокси), C_{1-6} алкоксикарбонилоксигруппу (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членную ароматическую гетероциклилоксигруппу (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппу, C_{1-6} алкилкарбамоилоксигруппу (например, метилкарбамоилокси), C_{7-16} аралкилкарбамоилоксигруппу (например, бензилкарбамоилокси), C_{1-6} алкилсульфоилоксигруппу (например, метилсульфоилокси, этилсульфоилокси) и C_{6-14} арилсульфоилоксигруппу (например, фенилсульфоилокси).

[0116]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной сульфанильной группы" включают сульфанильную группу, необязательно содержащую "заместитель, выбранный из C_{1-6} алкильной группы, C_{2-6} алкенильной группы, C_{3-10} циклоалкильной группы, C_{6-14} арильной группы, C_{7-16} аралкильной группы, C_{1-6} алкилкарбонильной группы, C_{6-14} арилкарбонильной группы и 5-14-членной ароматической гетероциклической группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А", и галогенированную сульфанильную группу.

Предпочтительные примеры необязательно замещенной сульфанильной группы включают сульфанильную (-SH) группу, C_{1-6} алкилтиогруппу, C_{2-6} алкенилтиогруппу (например, аллилтио, 2-

бутенилтио, 2-пентенилтио, 3-гексенилтио), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппу (например, циклогексилтио), C₆₋₁₄ арилтиогруппу (например, фенилтио, нафтилтио), C₇₋₁₆ аралкилтиогруппу (например, бензилтио, фенетилтио), C₁₋₆ алкилкарбонилтиогруппу (например, ацетилтио, пропионилтио, бутирилтио, изобутирилтио, пивалоилтио), C₆₋₁₄ арилкарбонилтиогруппу (например, бензоилтио), 5-14-членную ароматическую гетероциклтио группу (например, пиридилтио) и галогенированную тиогруппу (например, пентафтортио).

[0117]

В описании настоящего изобретения примеры "необязательно замещенной силильной группы" включают силильную группу, необязательно содержащую "от 1 до 3 заместителей, выбранных из C₁₋₆ алкильной группы, C₂₋₆ алкенильной группы, C₃₋₁₀ циклоалкильной группы, C₆₋₁₄ арильной группы и C₇₋₁₆ аралкильной группы, каждая из которых необязательно содержит от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А".

Предпочтительные примеры необязательно замещенной силильной группы включают три-C₁₋₆ алкилсилильную группу (например, триметилсиллил, трет-бутил (диметил) силлил).

[0118]

В описании настоящего изобретения примеры "5- или 6-членного ароматического гетероцикла" включают 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий в качестве образующего кольцо атома, помимо атомов углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода. Предпочтительные примеры "5- или 6-членного ароматического гетероцикла" включают 5- или 6-членные ароматические гетероциклы, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазол, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, триазин и т.п.

[0119]

А представляет собой необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную углеводородную группу.

[0120]

А предпочтительно представляет собой

- (1) необязательно замещенную гетероциклическую группу или
- (2) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу.

[0121]

А более предпочтительно представляет собой

(1) гетероциклическую группу (предпочтительно (i) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или (ii) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве образующего кольцо атома, помимо атомов углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, оксадиазолильную группу, тиенильную группу, пиридинильную группу, оксазолильную группу), необязательно замещенную C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

(2) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена).

[0122]

А более предпочтительно представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу, тиазолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), необязательно

замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

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

[0123]

А особенно предпочтительно представляет собой

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

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

[0124]

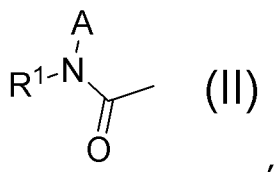
В представляет собой кольцо, выбранное из

(1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, необязательно конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом, и

(2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

и кольцо, представленное как кольцо В, является необязательно замещенным и связывается, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, с группой, представленной формулой

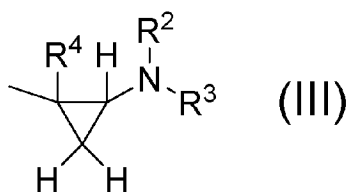
[0125]



[0126]

и группой, представленной формулой

[0127]



[0128]

Примеры "необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца" включают 5- или 6-членное кольцо, необязательно содержащее заместитель (заместители), выбранный из указанной выше группы заместителей А.

[0129]

Количество заместителей для "необязательно замещенного 5- или 6-членного кольца" составляет, например, от 1 до 3. Когда количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

[0130]

Заместитель, который В необязательно содержит, представляет собой, например, заместитель, выбранный из указанной выше группы заместителей А.

[0131]

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.

[0132]

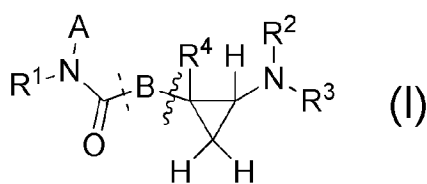
В предпочтительно представляет собой кольцо, выбранное из
 (1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла и
 (2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

и кольцо, представленное как В, является необязательно замещенным, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, и связывается с группой, представленной формулой (II), и группой, представленной формулой (III).

[0133]

В формуле

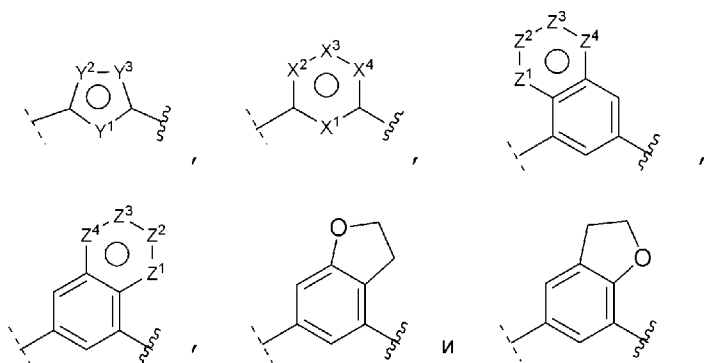
[0134]



[0135]

В более предпочтительно представляет собой кольцо, выбранное из

[0136]



[0137]

где

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом азота;

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы;

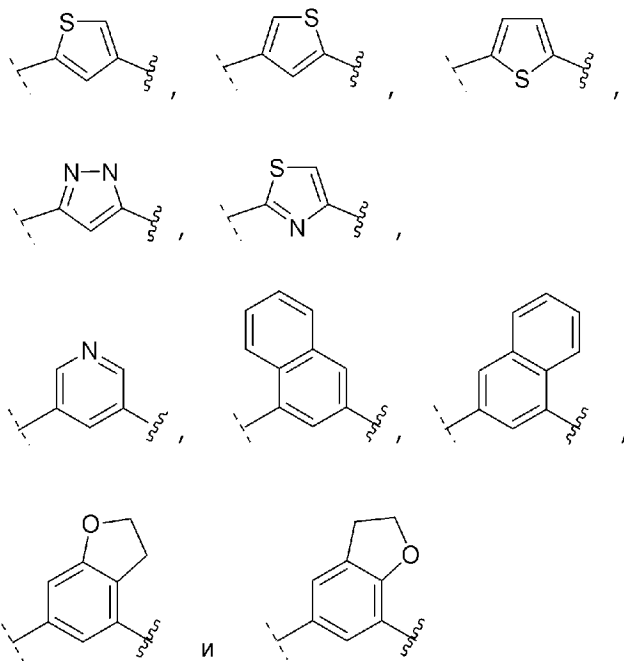
по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы; и

Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота, при этом указанное кольцо является необязательно замещенным.

[0138]

Предпочтительные примеры В включают кольцо, выбранное из

[0139]



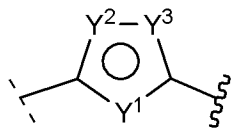
[0140]

Кольцо является необязательно замещенным 1 или 2 (предпочтительно 1) C_{1-6} алкильными группами.

[0141]

В более предпочтительно представляет собой кольцо, представленное формулой

[0142]



[0143]

где

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы; и

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы, и кольцо является необязательно замещенным.

[0144]

В особенно предпочтительно представляет собой кольцо, выбранное из тиафена и тиазола, и кольцо является необязательно замещенным.

[0145]

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

[0146]

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

[0147]

Еще один предпочтительный вариант осуществления В представляет собой

[0148]



[0149]

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

[0150]

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу.

[0151]

R^1 предпочтительно представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, более предпочтительно атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, особенно предпочтительно атом водорода.

[0152]

А и R^1 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы.

[0153]

Примеры "циклической группы" из "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным

атомом азота, группами А и R¹, связанными друг с другом, включают 4-10-членную гетероциклическую группу, содержащую, помимо атома углерода, один атом азота в качестве образующего кольцо атома и необязательно дополнительно содержащую один гетероатом, выбранный из атома азота, атома серы и атома кислорода, и т.п. Примеры "4-10-членной гетероциклической группы" включают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пирролин-1-ил, пиразолин-1-ил, имидазолин-1-ил, тиазолидин-3-ил, оксазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолин-3-ил, оксазолин-3-ил, изотиазолин-2-ил, изоксазолин-2-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, азепан-1-ил, diaзепан-1-ил, 1,4-оксазепан-4-ил, 1,4-тиазепан-4-ил, 5,7-дигидро-6Н-пирроло [3,4-*b*] пиридин-6-ил и т.п.

Примеры заместителя "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами А и R¹, связанными друг с другом, включают заместители, выбранные из указанной выше группы заместителей А.

Количество заместителей в "необязательно замещенной циклической группе", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами А и R¹, связанными друг с другом, составляет, например, от 1 до 3. Когда количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

[0154]

Предпочтительные примеры "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами А и R¹, связанными друг с другом, включают 4-10-членную гетероциклическую группу, содержащую, помимо атомов углерода, один атом азота в качестве образующего кольцо атома и необязательно дополнительно содержащую один гетероатом, выбранный из атома азота, атома серы и атома кислорода (например, азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, 5,7-дигидро-6Н-пирроло [3,4-*b*] пиридин-6-ил), и гетероциклическая группа является необязательно замещенной 1-3 заместителями, выбранными из гидроксигруппы и цианогруппы.

[0155]

Что касается группы $-N(R^1)(A)$,

R^1 предпочтительно представляет собой атом водорода.

A предпочтительно представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу, тиазолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

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

[0156]

R^2 предпочтительно представляет собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, более предпочтительно атом водорода или C_{1-6} алкильную группу, особенно предпочтительно атом водорода.

[0157]

R^3 предпочтительно представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу,

(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу

или

(4) необязательно замещенную гетероциклическую группу.

[0158]

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 кольцо атома, помимо атомов углерода, 1

или 2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, тетрагидропиранилметильную группу),

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

(5) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего кольцо атома, помимо атомов углерода, 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, тетрагидропиранильную группу, пиперидинильную группу), и гетероциклическая группа является необязательно замещенной одним заместителем, выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), и

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропильной группы).

[0159]

R^3 более предпочтительно представляет собой атом водорода, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу.

[0160]

R^3 особенно предпочтительно представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу.

[0161]

R^2 и R^3 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы.

[0162]

Примеры "циклической группы" из "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами R^2 и R^3 , связанными друг с другом, включают 4-10-членную гетероциклическую группу, содержащую,

помимо атома углерода, один атом азота в качестве образующего кольцо атома и необязательно дополнительно содержащую один гетероатом, выбранный из атома азота, атома серы и атома кислорода, и т.п. Примеры "4-10-членной гетероциклической группы" включают азетидин-1-ил, пирролидин-1-ил, пирролин-1-ил, пиразолин-1-ил, имидазолин-1-ил, тиазолидин-3-ил, оксазолидин-3-ил, изотиазолидин-2-ил, изоксазолидин-2-ил, тиазолин-3-ил, оксазолин-3-ил, изотиазолин-2-ил, изоксазолин-2-ил, пиперидин-1-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, азепан-1-ил, diaзепан-1-ил, 1,4-оксазепан-4-ил, 1,4-тиазепан-4-ил, 5,7-дигидро-6H-пирроло [3,4-b]пиридин-6-ил и т.п.

Примеры заместителя "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами R^2 и R^3 , связанными друг с другом, включают заместители, выбранные из указанной выше группы заместителей А.

Количество заместителей в "необязательно замещенной циклической группе", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами R^2 и R^3 , связанными друг с другом, составляет, например, от 1 до 3. Когда количество заместителей равно двум или более, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

[0163]

Предпочтительные примеры "необязательно замещенной циклической группы", которая образована, вместе со смежным атомом азота, группами R^2 и R^3 , связанными друг с другом, включают 4-10-членную гетероциклическую группу, содержащую, помимо атома углерода, один атом азота в качестве образующего кольцо атома и необязательно дополнительно содержащую один гетероатом, выбранный из атома азота, атома серы и атома кислорода (например, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил), и гетероциклическая группа является необязательно замещенной 1-3 оксогруппами.

[0164]

Предпочтительная комбинация R^2 и R^3 представляет собой атом водорода и циклопропилметильную группу,

атом водорода и циклобутильную группу,
 атом водорода и тетрагидропиранильную группу,
 атом водорода и тетрагидропиранилметильную группу или
 атом водорода и необязательно замещенную пиперидинильную
 группу (предпочтительно пиперидинильную группу, необязательно
 замещенную одной C_{1-6} алкильной группой, необязательно
 замещенной 1-3 атомами галогена).

[0165]

R^4 предпочтительно представляет собой атом водорода или
 необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, более
 предпочтительно атом водорода или C_{1-6} алкильную группу,
 особенно предпочтительно атом водорода.

[0166]

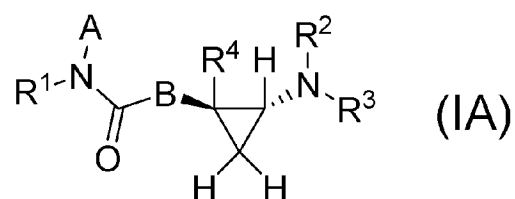
В формуле (I), относительная конфигурация заместителя,
 представленного формулой $(R^1)(A)N-CO-B-$, и заместителя,
 представленного формулой $-N(R^2)(R^3)$, циклопропанового кольца
 представляет собой цис или транс, предпочтительно транс.

[0167]

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

[0168]

относительная конфигурация



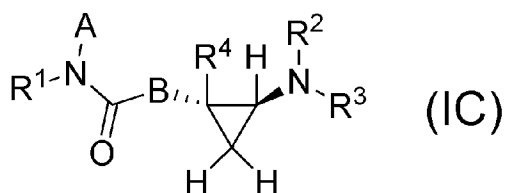
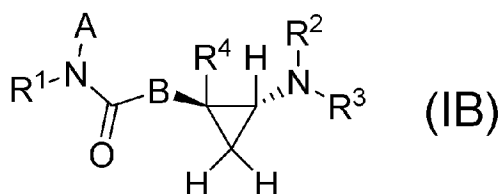
[0169]

где A, B, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значение, определенное
 выше.

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

[0170]

абсолютная конфигурация



[0171]

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

[0172]

Предпочтительные примеры соединения (I) включают следующие соединения.

[Соединение А]

Соединение (I), где

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

A представляет собой

(1) гетероциклическую группу (предпочтительно (i) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или (ii) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых содержит в качестве образующего кольцо атома, помимо атомов углерода, от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, оксадиазолильную группу, тиенильную группу, пиридинильную группу, оксазолильную группу), необязательно замещенную C₁₋₆ алкильной группой (группами) (предпочтительно 1 или 2 C₁₋₆ алкильными группами), необязательно замещенной атомом (атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), или

(2) C_{3-10} циклоалкильную группу (например, циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу), необязательно замещенную атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

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, 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 кольцо атома, помимо атомов углерода, 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, тетрагидропиранилметильную группу),

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

(5) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу (предпочтительно 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, содержащую в качестве образующего кольцо атома, помимо атомов углерода, 1 или 2 гетероатома, выбранных из атома азота, атома серы и атома кислорода) (например, тетрагидропиранильную группу, пиперидинильную группу), необязательно замещенную одним заместителем, выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом(атомами) галогена (предпочтительно 1-3 атомами галогена), и

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропильной группы); и

R^4 представляет собой атом водорода.

[0173]

[Соединение В]

Соединение (I), где

В представляет собой кольцо, выбранное из тиафена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, где указанное кольцо обязательно замещено C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

А представляет собой

(1) пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых обязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), или

(2) цикlopентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых обязательно замещена атомом (атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой атом водорода, циклопропилметильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу; и

R^4 представляет собой атом водорода.

[0174]

[Соединение С]

Соединение (I), где

В представляет собой кольцо, выбранное из тиафена и тиазола, и указанное кольцо обязательно замещено C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой);

А представляет собой

(1) пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых обязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами) (предпочтительно одной C_{1-6} алкильной группой), или

(2) цикlopентильную группу или циклогексильную группу, каждая из которых обязательно замещена атомом (атомами) галогена (предпочтительно 1 или 2 атомами галогена);

R^1 представляет собой атом водорода;

R² представляет собой атом водорода;

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

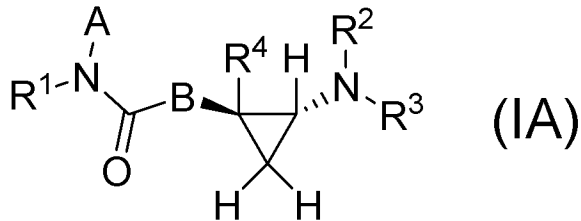
R⁴ представляет собой атом водорода.

[0175]

[Соединение D]

Соединение, представленное формулой (IA)

[0176]



[0177]

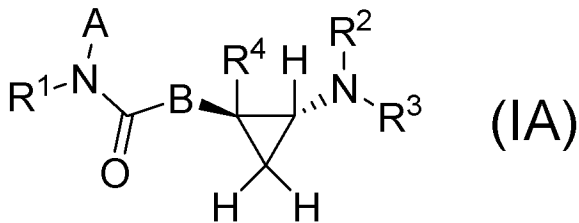
где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное для соединения A, и пространственная конфигурация показывает относительную конфигурацию, или его соль.

[0178]

[Соединение E]

Соединение, представленное формулой (IA)

[0179]



[0180]

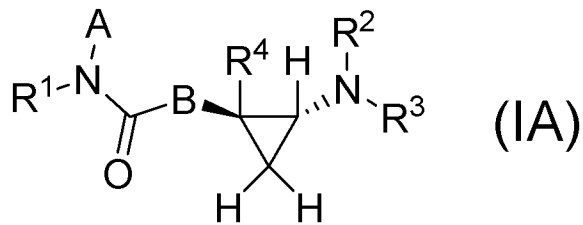
где A, B, R¹, R², R³ и R⁴ имеют значение, определенное для соединения B, и пространственная конфигурация показывает относительную конфигурацию, или его соль.

[0181]

[Соединение F]

Соединение, представленное формулой (IA)

[0182]



[0183]

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

[0184]

Соль соединения (I) предпочтительно представляет собой фармакологически 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, пиколином, этаноламином, диэтанол амином, триэтанол амином, дициклогексил амином, N,N-дибензилэтиленди амином 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, *p*-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).

[0185]

Соединение (I) также можно использовать в качестве пролекарства. Пролекарство соединения (I) означает соединение, которое преобразуется в соединение (I) в результате реакции под действием фермента, желудочной кислоты и т.д. в физиологических условиях в живом организме, т.е. соединение, которое преобразуется в соединение (I) в результате окисления, восстановления, гидролиза и т.п. под действием фермента; соединение, которое преобразуется в соединение (I) путем гидролиза и т.д. под действием желудочной кислоты и т.п. Пролекарство для соединения (I) может представлять собой соединение, получаемое, когда аминогруппа в соединении (I) подвергается ацилированию, алкилированию или фосфорилированию (например, соединение, получаемое, когда аминогруппа в соединении (I) подвергается эйкозаноилированию, аланилированию, пентиламинокарбонилированию, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолан-4-ил) метоксикарбонилированию, тетрагидрофуранилированию, пирролидилметилированию, пивалоилоксиметилированию и трет-бутилированию и т.д.); соединение, получаемое, когда гидроксигруппа в соединении (I) подвергается ацилированию, алкилированию, фосфорилированию или борированию (например, соединение, получаемое, когда гидроксигруппа в соединении (I) подвергается ацетилированию, пальмитоилированию, пропаноилированию, пивалоилированию, сукцинилированию, фумарилированию, аланилированием и диметиламинометилкарбонилированию); соединение, получаемое, когда карбоксильная группа в соединении (I) подвергается

этерификации или амидированию (например, соединение, получаемое, когда карбоксильная группа в соединении (I) подвергается этильной этерификации, фенильной этерификации, карбоксиметильной этерификации, диметиламинометильной этерификации, пивалоилоксиметильной этерификации, этоксикарбонилоксиэтильной этерификации, фталидильной этерификации, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-ил) метильной этерификации, циклогексилоксикарбонилэтильной этерификации и метиламидированию) и т.п. Любое из этих соединений можно получить из соединения (I) способом, известным *per se*.

[0186]

Пролекарство соединения (I) может представлять собой соединение, которое преобразуется в соединение (I) в физиологических условиях, как описано в *Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990)*.

Соединение (I) может быть мечено изотопом (например, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F) и т.п.

Соединение (I), меченное или замещенное изотопом, можно использовать, например, в качестве радиоактивного индикатора для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) (ПЭТ радиоактивного индикатора), и оно является полезным в области медицинской диагностики и т.п.

Соединение (I) может представлять собой безводную форму или гидрат. Соединение (I) может представлять собой сольват или несольватированную форму. Кроме того, соединение (I) может представлять собой дейтерированное соединение.

Соединение (I) может представлять собой кристалл, и как отдельный кристалл, так и смеси кристаллов охватываются соединением (I). Кристаллы можно получить путем кристаллизации в соответствии со способами кристаллизации, известными *per se*.

Кроме того, соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или сокристаллическую соль. Здесь, сокристалл или сокристаллическая соль означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или более определенных веществ, которые являются твердыми при комнатной

температуре, при этом каждое имеет разные физические свойства (например, структуру, температуру плавления, удельную теплоту плавления, гигроскопичность и стабильность). Сокристалл или сокристаллическую соль можно получить способом совместной кристаллизации, известным *per se*.

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).

[0187]

Соединение (I) или его пролекарство (далее в настоящей заявке 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.

[0188]

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, солюбилизующих веществ, суспендирующих 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.

[0189]

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.

[0190]

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

[0191]

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.

[0192]

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

[0193]

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.

[0194]

Предпочтительными примерами солюбилизующих веществ являются следующие: полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалоза, бензилбензоат, этанол, трис-аминометан,

холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

[0195]

Предпочтительные примеры суспендирующих веществ включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионовая кислота, лецитин, бензалконийхлорид, бензетонийхлорид, глицеринмоностеарат и т.п.; гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и т.п.; полисорбаты и полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло.

[0196]

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

[0197]

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

[0198]

Предпочтительные примеры смягчающего вещества включают бензиловый спирт.

[0199]

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

[0200]

Предпочтительные примеры антиоксидантов включают сульфиты и аскорбаты.

[0201]

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).

[0202]

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

[0203]

Примеры лекарственной формы для лекарственного средства по настоящему изобретению включают пероральные препараты, такие как таблетка (включая сублингвальную таблетку, ралагающуюся 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, внутривенной 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.

[0204]

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

[0205]

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

[0206]

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% масс.

[0207]

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 ингибирования моноаминоксидазы А (MAO-A) и моноаминоксидазы В (MAO-B) и высокую селективность в отношении LSD1, оно вызывает меньше побочных эффектов.

[0208]

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 ингибирования 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 ингибирования LSD1. Как результат, оно является эффективным для лечения некоторых заболеваний, ассоциированных со снижением метилирования H3K9.

[0209]

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактического или терапевтического средства от рака. Примеры рака включают рак молочной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, гастральный рак, рак легкого, колоректальный рак, рак прямой кишки, рак пищевода, рак двенадцатиперстной кишки, рак языка, фарингеальный рак, опухоль головного мозга, шванному,

немелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рак печени, рак почки, рак желчных протоков, рак матки, цервикальный рак, рак яичника, рак мочевого пузыря, рак кожи, гемангиому, злокачественную лимфому, злокачественную меланому, рак щитовидной железы, опухоль кости, ангиофибром, ретинобластому, рак полового члена, детскую солидную опухоль, саркому Капоши, СПИД-ассоциированную саркому Капоши, опухоль гайморовой полости, фиброзную гистиоцитому, лейомиосаркому, рабдомиосаркому и лейкоз. Из этих заболеваний, соединение предпочтительно можно использовать для лечения рака предстательной железы, лейкоза и злокачественной лимфомы.

[0210]

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.

[0211]

Соединение по настоящему изобретению можно использовать в качестве терапевтического средства для лечения анемии. Примеры анемии включают серповидно-клеточную анемию и бета талассемию.

[0212]

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, циклотимия, 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, кортикобазальная дегенерация, сосудистая деменция, постэнцефалитический паркинсонизм, деменция с тельцами Льюи, ВИЧ деменция, амиотрофический боковой склероз (ALS), заболевание двигательных нейронов (MND), болезнь Крейцфельдта-Якоба или прионовое заболевание, церебральный паралич, прогрессирующий супрануклеарный паралич, рассеянный склероз, спиноцеребеллярная дегенерация (например, дентато-рубро-паллидо-лькисовая 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, нервная 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 Меньера, 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.

[0213]

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-рубродо-паллидо-люйсовская атрофия) и болезнь Гентингтона (хорея Гентингтона)), эпилепсия (например, синдром Драве) или лекарственная зависимость и т.п.

[0214]

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

[0215]

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.

[0216]

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 настоящей заявке 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.

[0217]

Далее в настоящей заявке 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% масс., предпочтительно от около 0,1 до около 50% масс., более предпочтительно от около 0,5 до около 20% масс., 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% масс., предпочтительно от около 0,1 до около 50% масс., более предпочтительно от около 0,5 до около 20% масс., 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 от 1 до около 99,99% масс., предпочтительно от около 10 до около 90% масс., 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.

[0218]

Примеры химиотерапевтического средства включают алкилирующие средства (например, хлорметин, хлорметин-N-оксида гидрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамид, ифосфамид, тиотепа, карбоквон, импросульфат тозилат, бусульфат, нимустин гидрохлорид, митобронитол, мелфалан, дакарбазин, ранимустин, эстрамустин натрий фосфат, триэтиленмеламин, кармустин, ломустин, стрептозоцин, пипоброман, этоглуцид, карбоплатин, цисплатин, мибоплатин, недаплатин, оксалиплатин, алтретамин,

амбамустин, диброспидиум гидрохлорид, фотемустин, преднимустин, пумитепа, рибомустин, темозоломид, тресульфат, трофосфамид, зиностатин стималамер, азоцелезин, цистемустин, бицелезин), метаболические антагонисты (например, меркаптопурин, б-меркаптопурин рибозид, тиоинозин, метотрексат, пеметрексед, эноцитабин, цитарабин, цитарабин оксифосфат, 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, флударабин, гемцитабин, гидроксикарбамид, пентостатин, пиритрексим, идоксиридин, митогуазон, тиазофуридин, амбамустин, бендамустилин), противоопухолевые антибиотики (например, актиномицин D, актиномицин C, митомицин C, хромомицин АЗ, блеомицин гидрохлорид, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, даунорубицин гидрохлорид, доксорубицин гидрохлорид, акларубицин гидрохлорид, пирарубицин гидрохлорид, эпирубицин гидрохлорид, неокарциностантин, митрамицин, саркомицин, карцинофилин, митотан, зорубицин гидрохлорид, митоксантрон гидрохлорид, идарубицин гидрохлорид) и противоопухолевые средства растительного происхождения (например, этопозид, этопозид фосфат, винбластин сульфат, винкристин сульфат, виндезин сульфат, тенипозид, паклитаксел, доцетаксел, винорелбин).

[0219]

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

[0220]

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, Сорафениб, Сунитиниб, Дазатиниб, Лапатиниб, Валатиниб, 4-(4-фтор-2-метил-1H-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-1H-индол-6-ил)-2-(пиридин-4-илметиламино)пиридин-3-карбоксамид (AMG-706), Нилотиниб, 6-[4-(4-этилпиперазин-1-илметил)фенил]-N-[1(R)-фенилэтил]-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин (AEE-788), Вандетаниб, Темсиролимус, Эверолимус, Энзастаурин, N-[4-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)-6-(3-метил-1H-пиразол-5-иламино)пиримидин-2-илсульфанил]фенил]циклопропанкарбоксамид (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфенил)карбамоилметил]-1H-пиразол-3-иламино]хиназолин-7-илокси]пропил]-N-этиламино]этилфосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфенил)-5H-пиримидо[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-циклопентил-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-1H-бензимидазол-6-карбогидроксамовой кислоты (AZD-6244), N-[2(R),3-дигидрохупропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-иодфениламино)бензамид (PD-0325901) и эферолимус (RAD001).

[0221]

Примеры сопутствующего лекарственного средства для лечения заболеваний центральной нервной системы включают следующие: бензодиазепин (хлордiazепоксид, diaзепам, 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 (флувоксамин малеат, флуоксетин гидрохлорид, циталопрам гидробромид, сертралин 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.), миртазапин, тразодон гидрохлорид, нефазодон гидрохлорид, бупропион гидрохлорид, сетиптилин малеат, агонист 5-НТ_{1А}, (буспирон гидрохлорид, тандоспирон цитрат, осемозотан гидрохлорид и т.д.), антагонист 5-НТ₃ (циаемеазин и т.д.), некардиоселективный β -блокатор (пропранолол гидрохлорид, окспренолол гидрохлорид и т.д.), антагонист гистамина Н₁ (гидроксизин гидрохлорид и т.д.), терапевтическое лекарственное средство для лечения шизофрении (хлорпромазин, галоперидол, сулпирид, клозапин, трифлуоперазин гидрохлорид, флуфеназин гидрохлорид, оланзапин, 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 β 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 (Т3, Т4), TSH, TRH (Гиртонин, Цередист), ингибитор MAO (фенелзин сульфат, транилципромин сульфат, моклобемид и т.д.), антагонист 5-НТ_{2А}, обратный агонист 5-НТ_{2А}, ингибитор COMT (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 (хореи 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 (PTH), антагонист кальциевых рецепторов, половой гормон или его производное (прогестерон, эстрадиол, эстрадиол бензоат и т.д.), промотор дифференциации нейронов, промотор регенерации нервов, нестероидное противовоспалительное лекарственное средство (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.д.), стероид (дексаметазон, кортизон ацетат и т.д.), антицитокиновое лекарственное средство (ингибитор TNF, ингибитор MAP киназы и т.д.), лекарственные средства на основе антител, нуклеиновая кислота или производное нуклеиновой кислоты, лекарственные средства на основе аптамеров и т.п.

[0222]

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.

[0223]

[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.

[0224]

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.

[0225]

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*.

[0226]

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.

[0227]

Когда соединение, используемое в качестве исходного вещества или реагента для каждой из стадий является коммерчески

доступным, такой коммерчески доступный продукт можно использовать непосредственно.

[0228]

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 минуты до 72 часов, предпочтительно от 10 минут до 8 часов.

[0229]

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°C до 300°C , предпочтительно от -78°C до 150°C .

[0230]

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 атм до 20 атм, предпочтительно от 1 атм до 3 атм.

[0231]

В реакции любой стадии иногда используют микроволновые синтезаторы, такие как Initiator, изготовитель 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°C до 250°C . Хотя время реакции варьируется в зависимости от используемых реагентов и растворителей, если конкретно не указано, оно, как правило, составляет от 1 минуты до 48 часов, предпочтительно от 1 минуты до 8 часов.

[0232]

В реакции каждой стадии, если конкретно не указано, реагенты используют в количестве от 0,5 эквивалента до 20 эквивалентов, предпочтительно от 0,8 эквивалента до 5 эквивалентов, относительно субстрата. Когда реагент используют в качестве катализатора, такой реагент используют в количестве

от 0,001 эквивалента до 1 эквивалента, предпочтительно от 0,01 эквивалента до 0,2 эквивалента, относительно субстрата. Когда реагент также используют в качестве растворителя для реакции, такой реагент используют в количестве, определенном для растворителя.

[0233]

В реакции каждой стадии, если конкретно не указано, реакцию осуществляют без растворителя или путем растворения или суспендирования 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, ксилол и т.п.;

насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п.;

амиды: N,N-диметилформаид, 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 видов указанных выше растворителей можно смешивать и использовать в подходящих соотношениях.

[0234]

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-ундецен, имидазол, пиперидин и т.п.;

алкоксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид 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.

[0235]

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, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.;

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

[0236]

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 SYNTHESSES 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 - Vol.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.

[0237]

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 метоксиметилловый эфир, бензиловый эфир, трет-бутилдиметилсилиловый эфир, тетрагидропираниловый эфир и т.п.; защитные группы карбоксилатного типа, такие как ацетат и т.п.; защитные группы сульфатного 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 ацеталя, такие как диметилацеталь

и т.п.; защитные группы типа циклического ацеталя, такие как циклический 1,3-диоксан и т.п.; и т.п.

Примеры защитной группы для карбонильной группы кетона включают защитные группы типа кеталя, такие как диметилкеталь и т.п.; защитные группы типа циклического кеталя, такие как циклический 1,3-диоксан и т.п.; защитные группы типа оксима, такие как O-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 тиацетат, 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.

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

[0238]

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 углеороде, катализатор Линдлара и т.п.

[0239]

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию окисления, окислитель, который можно использовать, включает перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (MCPBA), 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 иодные 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-бромсукцинимид (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.

[0240]

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию радикальной циклизации, радикальный инициатор, который можно использовать, включает азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN) и т.п.; водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4,4'-азобис-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 (триметилсилил) силан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан, иодид самария и т.п.

[0241]

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

[0242]

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, иодид натрия и т.п.

[0243]

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.

[0244]

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.).

[0245]

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, алкоксиды металлов, неорганические основания, органические основания и т.п.

[0246]

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 *per se*, например, путем взаимодействия алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране в качестве растворителя.

[0247]

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

[0248]

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

[0249]

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию азидирования спиртов, алкилгалогенидов или сульфонов, агент азидирования, который можно использовать, включает дифенилфосфорилазид (DPPA), триметилсилилазид, 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 триметилсилилазида и кислоты Льюиса и т.п.

[0250]

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.

[0251]

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

[0252]

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-карбонилдиимидазол (CDI) и т.п.; дифенилфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфониевую соль (BOP реагент); 2-хлор-1-метил-пиридиний иодид (реагент Мукаяма); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат и т.п.; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серную кислоту; или

комбинации таких веществ и т.п. Когда используют агент конденсации карбодимидного типа, в реакции также можно использовать добавку, такую как 1-гидроксibenзотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu), диметиламинопиридин (DMAP) и т.п.

[0253]

На каждой стадии, когда осуществляют реакцию сочетания, металлический катализатор, который можно использовать, включает палладиевые соединения, такие как ацетат палладия(II), тетраakis (трифенилфосфин) палладий(0), дихлорбис (трифенилфосфин) палладий(II), дихлорбис (триэтилфосфин) палладий(II), трис (дибензилиденацетон) дипалладий(0), 1,1'-бис (дифенилфосфино) ферроцен палладий(II) хлорид, ацетат палладия(II) и т.п.; никелевые соединения, такие как тетраakis (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, иодид 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.

[0254]

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.

[0255]

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, азобисизобутиронитрил и т.п.

[0256]

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 тетрабромид 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 иодидом натрия.

[0257]

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.

[0258]

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

[0259]

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.

[0260]

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.

[0261]

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

[0262]

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), дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II), дихлорбис (триэтилфосфин) палладий (II), трис (дибензилиденацетон) 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'-бинафтил, 2- (ди-трет-бутилфосфино) 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-9H-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.

[0263]

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.

[0264]

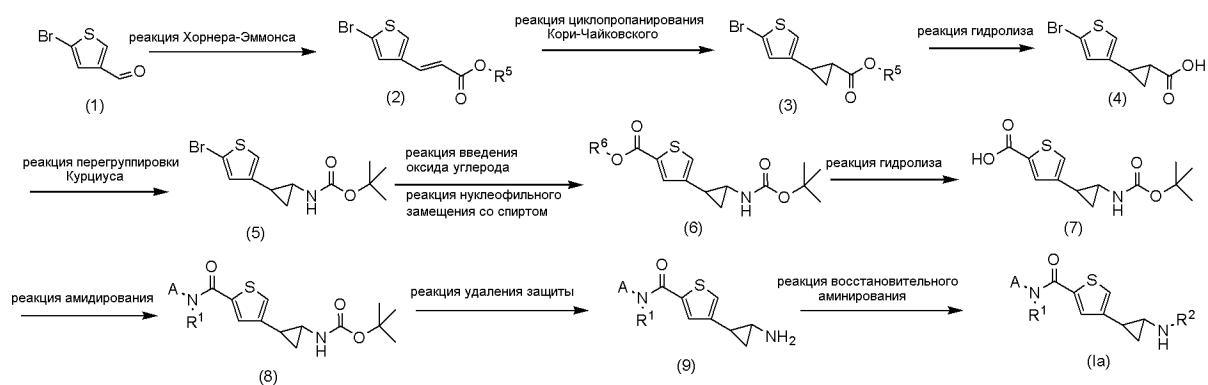
На схемах, R^5 и R^6 представляют собой алкильные группы, такие как метильная группа, этильная группа, трет-бутильная группа и т.п., и другие символы имеют значения, определенные выше. Соединение (Ia) - соединение (Ik), соединение (Iaa) и соединение (Iga) включены в указанное выше соединение (I), и каждый из них иллюстрирует группу соединений, представляющих собой соединение (I), где $R^3=H$. Тиофеновое кольцо, пиразольное кольцо, нафталиновое кольцо, дигидробензофурановое кольцо, пиридиновое кольцо и тиазольное кольцо - каждое необязательно содержит заместитель (заместители) в кольце.

[0265]

<Схема реакций 1>

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

[0266]

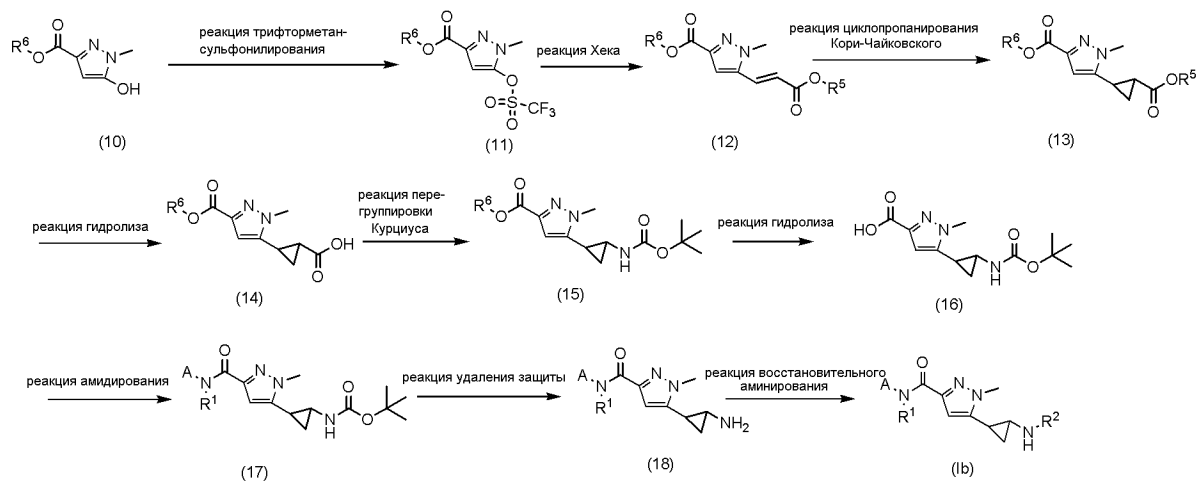


[0267]

<Схема реакций 2>

Соединение (1b) можно получить из соединения (10) следующим способом.

[0268]



[0269]

Соединение (11) можно получить путем взаимодействия соединения (10) с N-фенилбис(трифторметансульфонимидом) и основанием. Примеры основания включают гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, трикалий фосфат, метоксид натрия, натрия этоксид, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен и т.п.

Соединение (12) можно получить путем взаимодействия соединения (11) 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-

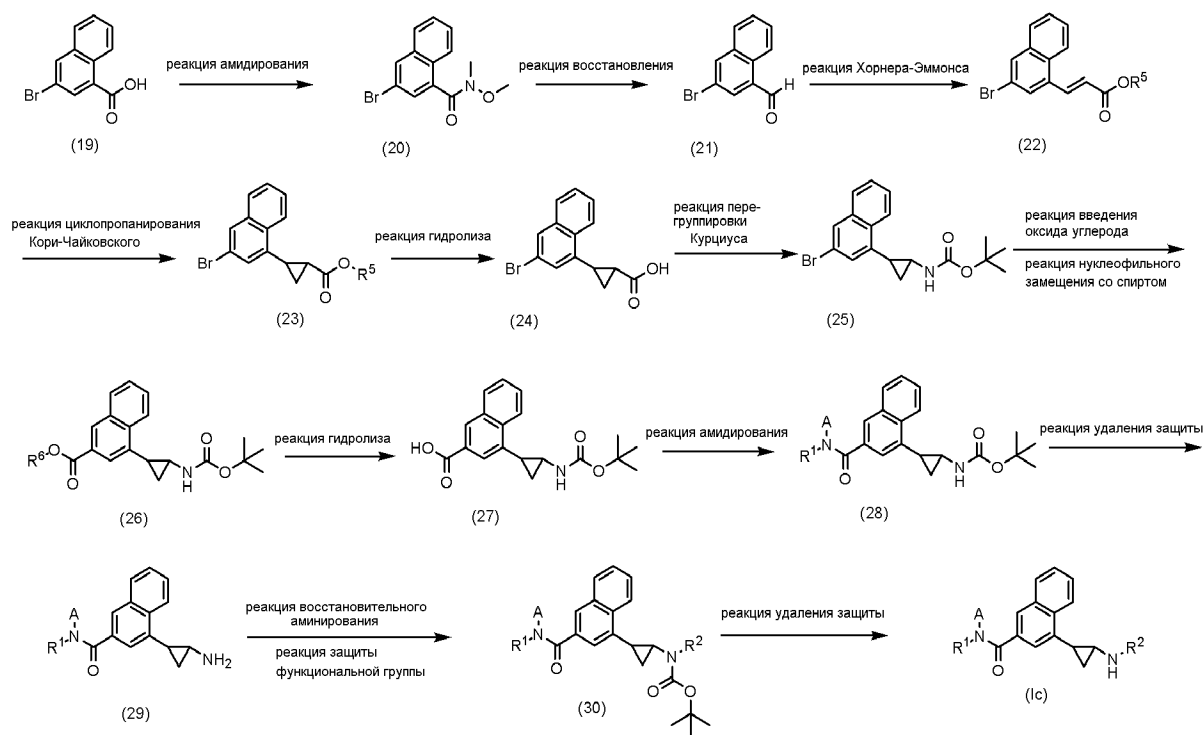
бутилакрилат, метилакрилат, этилакрилат и т.п. Палладиевый катализатор, который можно использовать, включает ацетат палладия (II), тетраakis (трифенилфосфин) палладий (0), дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II), дихлорбис (триэтилфосфин) палладий (II), трис (дибензилиденацетон) дипалладий (0), 1,1'-бис (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',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-9H-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, 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.

[0270]

<Схема реакций 3>

Соединение (Ic) можно получить из соединения (19) следующим способом.

[0271]

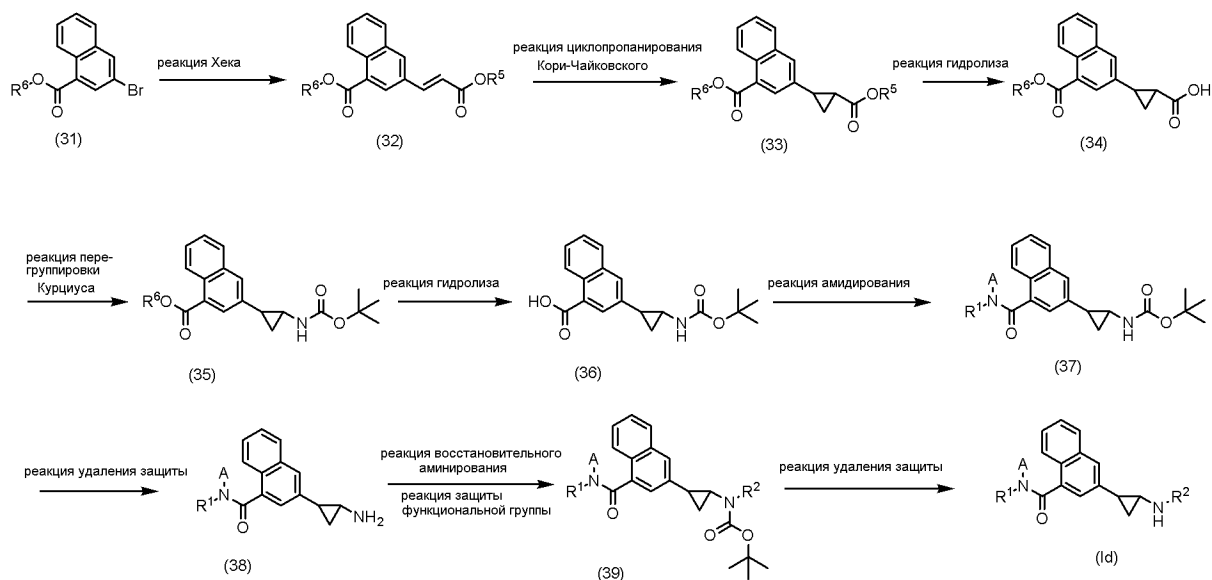


[0272]

<Схема реакций 4>

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

[0273]



[0274]

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.

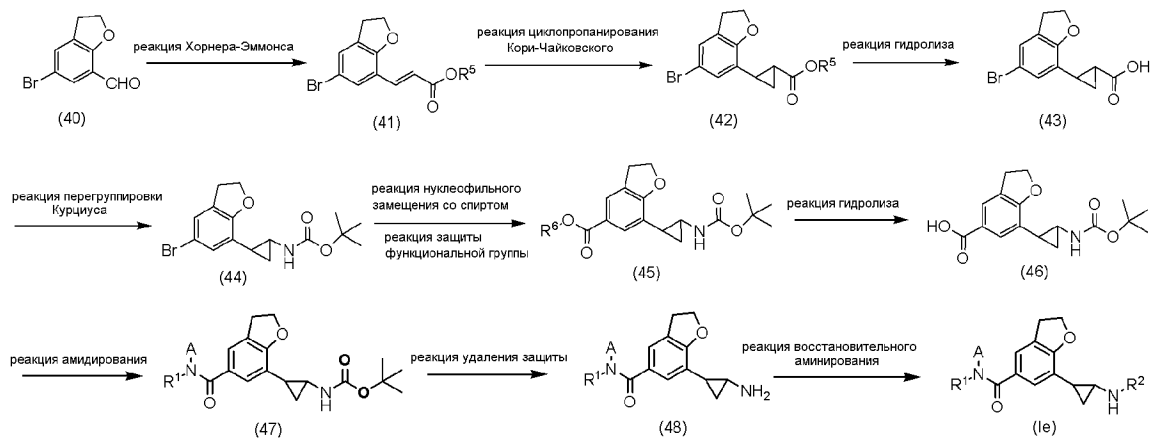
Акрилат, который можно использовать, включает трет-бутилакрилат, метилакрилат, этилакрилат и т.п. Палладиевый катализатор, который можно использовать, включает ацетат палладия (II), тетраакис (трифенилфосфин) палладий (0), дихлорбис (трифенилфосфин) палладий (II), дихлорбис (триэтилфосфин) палладий (II), трис (дибензилиденацетон) 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'-бинафтил, 2- (дитрет-бутилфосфино) 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-9H-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, 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.

[0275]

<Схема реакций 5>

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

[0276]

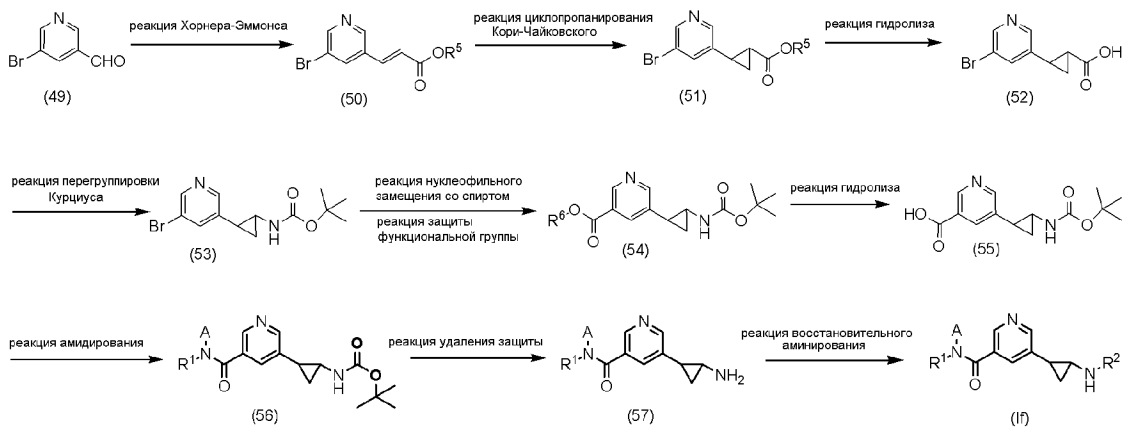


[0277]

<Схема реакций 6>

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

[0278]

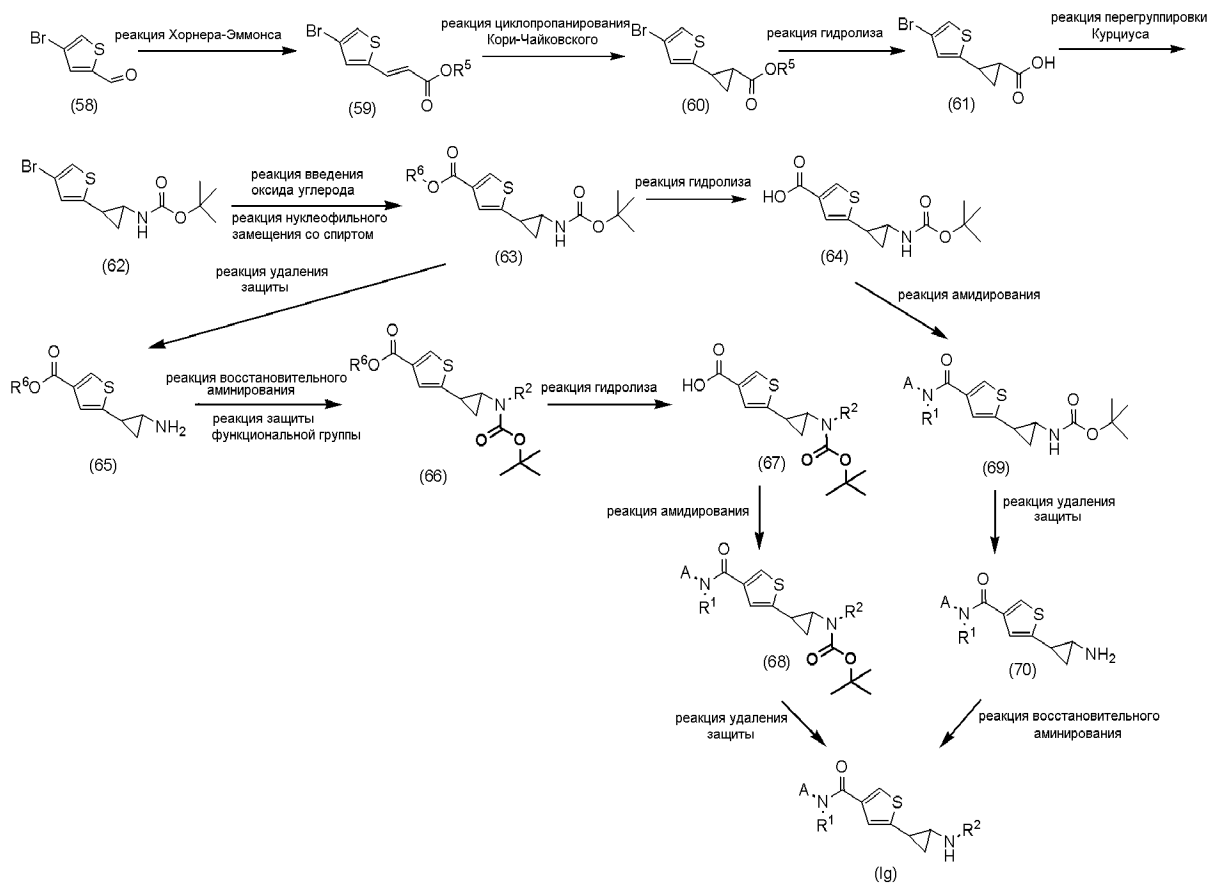


[0279]

<Схема реакций 7>

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

[0280]

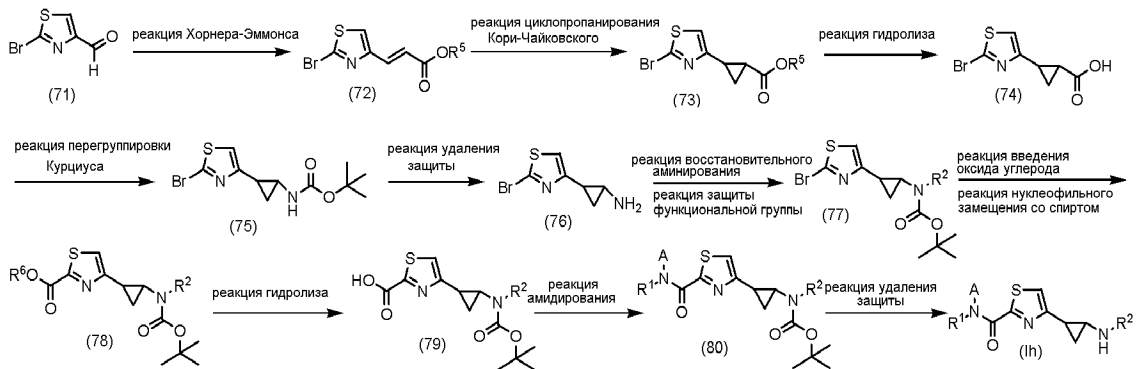


[0281]

<Схема реакций 8>

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

[0282]

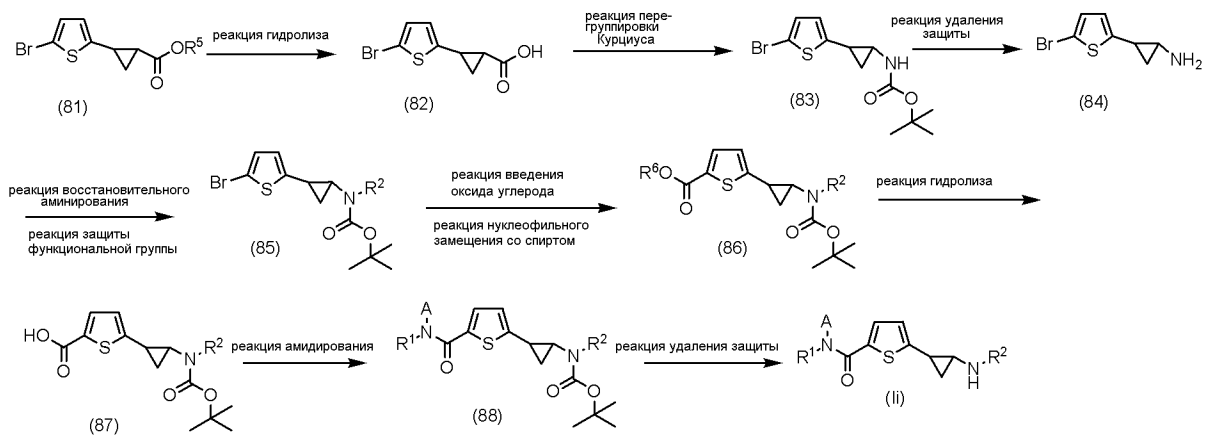


[0283]

<Схема реакций 9>

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

[0284]

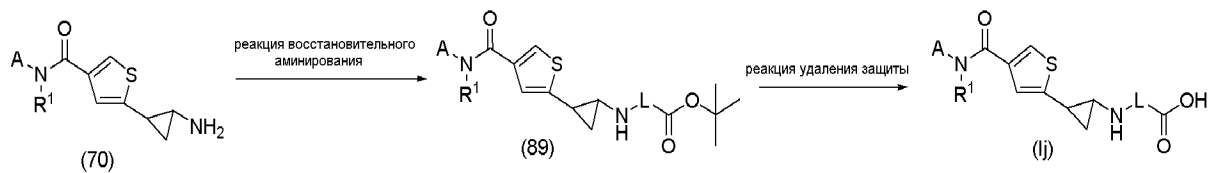


[0285]

<Схема реакций 10>

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

[0286]

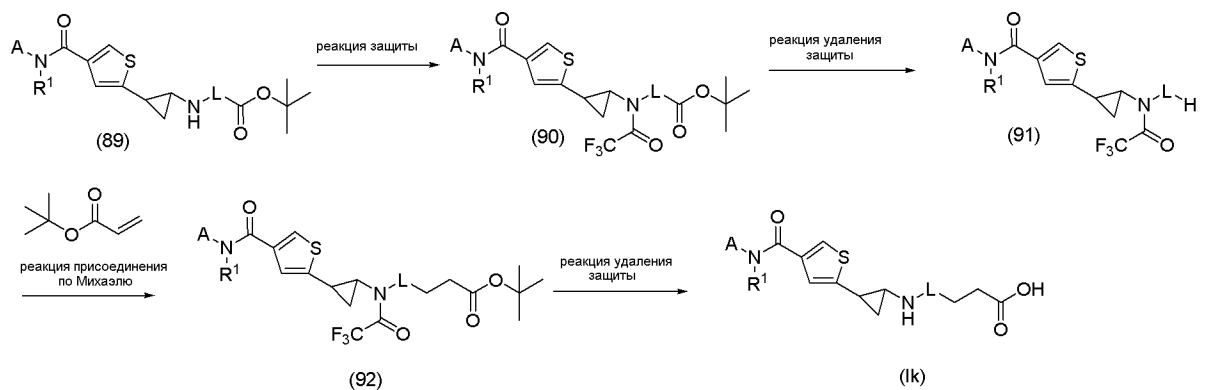


[0287]

<Схема реакций 11>

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

[0288]

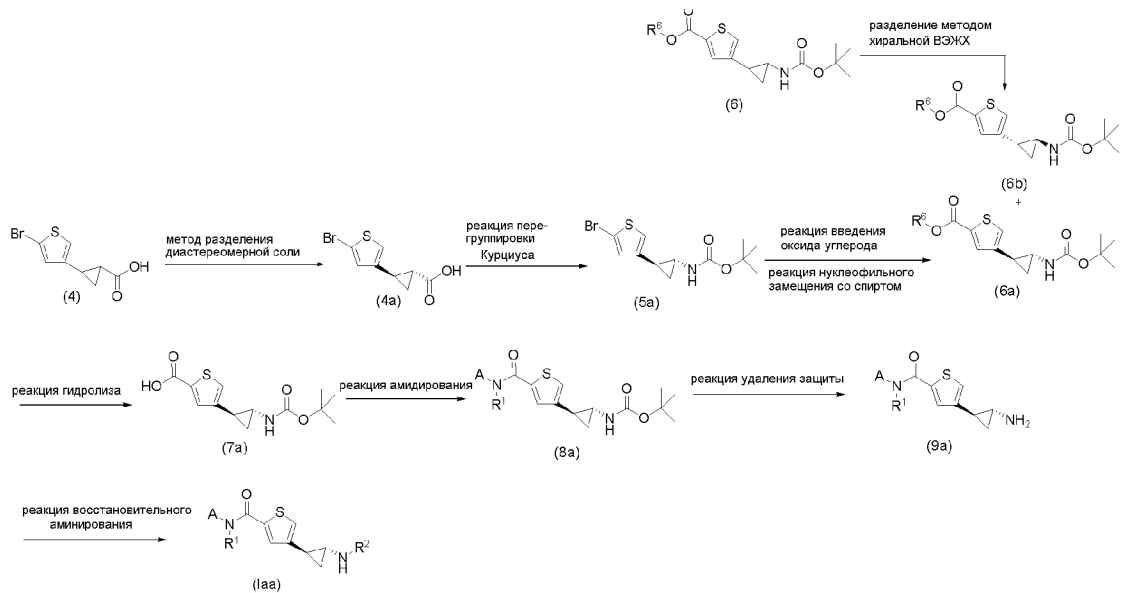


[0289]

<Схема реакций 12>

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

[0290]

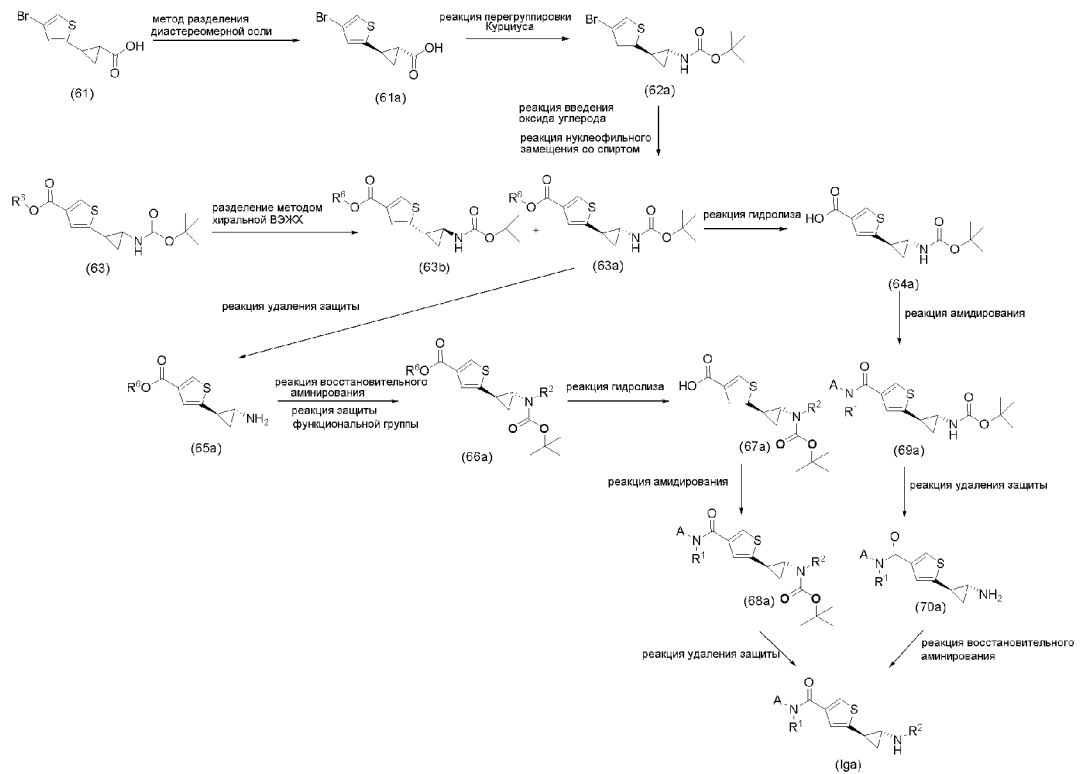


[0291]

<Схема реакций 13>

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

[0292]



Примеры

[0293]

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.

[0294]

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

[0295]

В колоночной хроматографии на силикагеле указание NH означает использование аминопропилсилан-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.

[0296]

В представленных ниже Примерах используются следующие аббревиатуры.

т.пл.: температура плавления

MS: масс-спектр

$[M+H]^+$, $[M-H]^-$: пик молекулярного иона

M: молярная концентрация

N: нормальность

$CDCl_3$: дейтерированный хлороформ

$DMSO-d_6$: 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: трифторуксусная кислота

SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография

TEA: триэтиламин

AA: уксусная кислота

DMAP: 4-диметиламинопиридин

[0297]

^1H 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.

[0298]

MS измеряли методом LC/MS. В качестве способа ионизации использовали метод ESI или метод APCI. Данные показывают измеренные значения (найденно). 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.

[0299]

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.

[0300]

Пример 1

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

А) (Е)-этил-3-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)акрилат

К смеси трет-бутоксидка калия (4,59 г) и безводного ТГФ (60 мл) добавляли этилдиэтилфосфоацетат (7,5 мл) при -5°C и смесь перемешивали в течение 20 минут. 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 минут. 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).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,17-1,35 (3H, м), 2,45 (3H, с), 4,19 (2H, кв., $J=5,8$ Гц), 6,40 (1H, д, $J=15,7$ Гц), 7,48 (1H, д, $J=15,7$ Гц), 7,78 (1H, с).

[0301]

В) этил-транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат

К суспензии гидрида натрия (50% в масле, 2,26 г) в ДМСО (50 мл) добавляли триметилсульфоний иодид (10,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли смесь этил-(Е)-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 часов. К реакционной смеси добавляли ледяную воду (200 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл, два раза). Экстракты объединяли, промывали насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 1,23 (3H, т, $J=5,2$ Гц), 1,24-1,29 (1H, м), 1,30-1,40 (1H, м), 1,86-1,90 (1H, м), 2,23-2,28 (1H, м), 2,33 (3H, с), 4,09 (2H, кв., $J=7,1$ Гц), 6,82 (1H, с).

[0302]

С) транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновая кислота

Этил-транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат (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 часов. 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).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 1,22-1,27 (1H, м), 1,31-1,36 (1H, м), 1,72-1,76 (1H, м), 2,19-2,24 (1H, м), 2,34 (3H, с), 6,79 (1H, с), 12,31 (1H, уш.с).

[0303]

D) трет-бутил(транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

К смеси транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновой 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 часов. 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).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 0,99-1,05 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,72-1,76 (1H, м), 2,35 (3H, с), 2,52-2,54 (1H, м), 6,72 (1H, с), 7,20 (1H, с).

[0304]

E) метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат

Смесь трет-бутил(транс-2-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)циклопропил)карбамата (1,3 г), диизопропилэтиламина (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 часов. 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).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0305]

Ф) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновая кислота

Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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 часов. 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). Экстракты объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (660 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0306]

Г) трет-бутил-(транс-2-(2-метил-5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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 соевым 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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (64 мг).

MS: $[M+H]^+$ 395,2.

[0307]

N) 4-(транс-2-аминоциклопропил)-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)циклопропил)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).

[0308]

Пример 2

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и при комнатной

температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли циклопропанкарбальдегид (8,8 мкл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа в атмосфере азота и при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли боргидрид натрия (8,7 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут 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 диизопропилового 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/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (25,9 мг).

¹H 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 (2H, уш.с), 12,66 (1H, уш.с).

[0309]

Пример 3

5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорид

А) метил-1-метил-5-((трифторметил)сульфонил)оку)-1H-пиразол-3-карбоксилат

К смеси метил-5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (2,404 г), диизопропилэтиламина (5,38 мл) и ДМФА (24 мл) добавляли N-фенилбис(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).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,92 (3H, c), 3,94 (3H, c), 6,69 (1H, c).

[0310]

В) метил-5-((1E)-3-трет-бутокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат

Смесь метил-1-метил-5-((трифторметил)сульфонил)окси)-1H-пиразол-3-карбоксилата (890 мг), трет-бутилакрилата (1,35 мл), три(о-толил)фосфина (188 мг), ацетата палладия (69,3 мг), триэтиламина (1,29 мл) и ДМФА (8 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь выливали в воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,53 (9H, c), 3,93 (3H, c), 4,02 (3H, c), 6,34 (1H, д, $J=15,9$ Гц), 7,07 (1H, c), 7,45 (1H, д, $J=15,9$ Гц).

[0311]

С) метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат

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

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 281,2.

[0312]

Д) 2-(3-(метоксикарбонил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)циклопропанкарбоновая кислота

К метил-5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) -1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксилату (135 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом, последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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 соевым 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+N]⁺ 225,1.

[0313]

Е) 5- (транс-2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорид

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

[0314]

Пример 4

5- (транс-2-аминоциклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -1-метил-1Н-пиразол-3-карбоксамид гидрохлорид

Используя способ, подобный способу Примера 3, стадии A, B, C и D, и Примера 1, стадии D, F, G и H, получали указанное в заголовке соединение.

[0315]

Пример 5

4- (транс-2-аминоциклопропил) -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-гидроксибензотриазол (1,94 г) растворяли в безводном ДМФА (60,0 мл), добавляли триэтиламин (4,16 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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.

[0316]

В) 3-бром-1-нафталальдегид

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 диизобутилалюминийгидрида в толуоле (9,15 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов 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 соевым 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).

[0317]

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-нафталальдегид

(1,52 г) и трет-бутилдиэтилфосфоацетат (1,71 г) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут 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 часов в атмосфере азота. К реакционной смеси добавляли воду при комнатной температуре и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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, CDCl₃) 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).

[0318]

D) 4-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамид дигидрохлорид

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

[0319]

Пример 6

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-2-нафтамида гидрохлорид

A) трет-бутил(транс-2-(3-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)нафтален-1-ил)циклопропил)((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)карбамат

4-(транс-2-Аминоциклопропил)-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-2H-пиран-4-карбальдегид (19,5 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов и добавляли боргидрид натрия (10,8 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 2 часов, к реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,099 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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.

[0320]

В) N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-2-нафтамида гидрохлорид

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

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

[0321]

Пример 7

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2-нафтамид дигидрохлорид

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

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

[0322]

Пример 8

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил(транс-2-(5-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-метилтиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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 0-(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.

[0323]

В) 4-(транс-2-аминоциклопропил)-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)циклопропил)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.

[0324]

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

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (7,91 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. 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- d_6) δ 1,11-1,34 (3H, м), 1,54-2,12 (13H, м), 2,83-3,04 (4H, м), 3,21-3,34 (2H, м), 3,86 (3H, дд, $J=11,3, 2,3$ Гц), 7,40 (1H, с), 8,12 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,56 (1H, уш.с), 9,39 (2H, уш.с).

[0325]

Пример 9

7-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0326]

Пример 10

7-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0327]

Пример 11

7-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид гидрохлорид

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

[0328]

Пример 12

N-(4,4-дифторциклогексил)-7-(транс-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-карбоксамид гидрохлорид

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

[0329]

Пример 13

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

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

[0330]

Пример 14

5-(транс-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилникотинамида дигидрохлорид

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

[0331]

Пример 15

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

А) (Е)-метил-3-(3-(трет-бутокси)-3-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 часа в условиях микроволнового облучения. Реакционную смесь выливали в воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,56 (9H, с), 4,03 (3H, с), 6,55 (1H, д, $J=15,8$ Гц), 7,52-7,59 (1H, м), 7,60-7,67 (1H, м), 7,74 (1H, д, $J=15,8$ Гц), 7,89 (1H, д, $J=7,5$ Гц), 8,07 (1H, с), 8,37 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,87 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

[0332]

В) 3-(транс-2-аминоциклопропил)-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 $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{OS} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: С, 49,16; Н, 4,85; N, 13,49. Найдено: С, 49,12; Н, 5,47; N, 13,12.

[0333]

Пример 16

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-3-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-1-нафтамида дигидрохлорид

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

Анализ. Рассчитано для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 2\text{HCl} \cdot 1,4\text{H}_2\text{O}$: С, 53,06; Н, 5,96; N, 10,76. Найдено: С, 52,93; Н, 5,96; N, 10,31.

[0334]

Пример 17

4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид 1/2 фумарат

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (45 мг), триэтиламина (0,034 мл), триметилортоформиата (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 минут. После перемешивания добавляли воду при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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 и добавляли раствор фумаровой кислоты (14,2 мг) в этаноле при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (23 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,78-0,88 (1H, м), 0,91-1,02 (1H, м), 1,52-1,83 (5H, м), 2,05-2,19 (2H, м), 2,20-2,30 (2H, м), 2,47 (3H, с), 2,61 (3H, с), 6,57-6,62 (1H, м), 7,70-7,77 (1H, м).

[0335]

Пример 18

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамида фумарат

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

[0336]

Пример 19

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида фумарат

А) трет-бутил(транс-2-(2-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), тетрагидро-2H-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: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381,2.

[0337]

В) 4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутил (транс-2-(2-метил-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) карбамоил) тиофен-3-ил) циклопропил) 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: $[M-HCl+N]^+281,2$.

[0338]

С) 4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид фумарат

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (45 мг), триэтиламина (0,040 мл) и метанола (2,0 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (14,9 мг) при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли боргидрид натрия (10,8 мг) при охлаждении льдом и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. 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 реакцию смесь перемешивали в течение 30 минут. После перемешивания, образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (40 мг).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,09-0,18 (2H, м), 0,38-0,47 (2H, м), 0,82-0,98 (2H, м), 1,02-1,13 (1H, м), 1,41-1,59 (2H, м), 1,66-1,77 (2H, м), 1,79-1,90 (1H, м), 2,36-2,45 (4H, м),

2,57 (2H, дд, $J=6,82$, 1,89 Гц), 3,28-3,42 (2H, м), 3,80-3,96 (3H, м), 6,57 (2H, с), 7,26 (1H, с), 8,04 (1H, д, $J=7,57$ Гц).

[0339]

Пример 20

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0340]

Пример 21

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

4-(транс-2-Аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид гидрохлорид (49 мг) и комплекс боран-2-метилпирин (44,8 мг) растворяли в метаноле (2,0 мл)/уксусной кислоте (0,20 мл), добавляли тетрагидро-4H-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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/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 минут. После перемешивания смесь концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (12 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 1,04-1,15 (1H, м), 1,21-1,33 (1H, м), 1,41-2,16 (14H, м), 2,40 (3H, с), 2,64-2,74 (1H, м), 3,30-3,42 (2H, м), 3,77-3,96 (3H, м), 6,58-6,64 (2H, м), 7,14-7,17 (1H, м).

[0341]

Пример 22

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

К смеси 4- (транс-2-аминоциклопропил) -5-метил-N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорида (50 мг), триэтиламина (0,040 мл), триметилортоформиата (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 минут. Добавляли воду при охлаждении льдом и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,12-1,22 (1H, м), 1,47-1,58 (1H, м), 1,75-1,91 (2H, м), 2,14-2,32 (4H, м), 2,35-2,44 (1H, м), 2,47-2,49 (3H, м), 2,71-2,85 (1H, м), 3,80 (3H, с), 3,82-3,92 (1H, м), 7,47-7,50 (1H, м), 7,50-7,53 (1H, м), 7,89-7,95 (1H, м), 9,47-9,67 (2H, м) 10,25-10,32 (1H, м).

[0342]

Пример 23

5- (транс-2- (циклопропилметил) амино) циклопропил) -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 этилдиэтилфосфоацетат (2,46 г) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 5 минут

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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0343]

В) этил-транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат

К суспензии триметилсульфоксония иодида (2,54 г) в ДМСО (20 мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 461 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0344]

С) транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновая кислота

Этил-транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат (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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0345]

D) трет-бутил(транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропил)карбамат

К смеси транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновой кислоты (1,10 г) и трет-бутилового спирта (10 мл) добавляли триэтиламин (0,745 мл) и дифенилфосфориазид (1,15 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0346]

Е) метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат

Смесь трет-бутил(транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропил)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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 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).

[0347]

Ф) метил-5-(транс-2-аминоциклопропил)тиофен-3-карбоксилата гидрохлорид

К смеси метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 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 (1H, м), 8,51 (3H, уш.с).

[0348]

Г) метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат

Смесь метил-5-(транс-2-аминоциклопропил)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 минут и добавляли циклопропанкарбальдегид (18,0 мг). В атмосфере азота реакцию смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов и добавляли боргидрид натрия (12,1 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа 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 реакцию 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,09-0,30 (2H, м), 0,34-0,52 (2H, м), 0,91-1,01 (1H, м), 1,20-1,28 (1H, м), 1,28-1,43 (10H, м), 2,23-2,38 (1H, м), 2,70-2,81 (1H, м), 2,92 (1H, дд, $J=14,39, 7,19$ Гц), 3,22 (1H, дд, $J=14,20, 7,00$ Гц), 3,73-3,80 (3H, м), 7,19 (1H, дд, $J=1,51, 0,76$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0349]

Н) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновая кислота

Метил-5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) (циклопропилметил) amino) циклопропил) 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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (66,5 мг).

MS: $[M+2H-Вос]^+$ 238,2.

[0350]

I) трет-бутил (циклопропилметил) (транс-2- (4- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат 5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) (циклопропилметил) amino) циклопропил) 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 0- (7-азабензотриазол-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 соевым 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.

[0351]

J) 5- (транс-2- ((циклопропилметил) amino) циклопропил) -N- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси трет-бутил (циклопропилметил) (транс-2- (4- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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 соевым 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 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (22,9 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,35-0,44 (2H, м), 0,53-0,64 (2H, м), 1,28-1,39 (1H, м), 1,63-1,75 (1H, м), 2,63 (3H, с), 2,80 (1H, ддд, $J=9,75, 6,15, 3,79$ Гц), 2,90-2,99 (2H, м), 7,51 (1H, с), 8,45 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 9,57 (2H, уш.с), 10,08 (1H, уш.с), 12,36-13,00 (1H, м).

[0352]

Пример 24

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновая кислота

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 соевым раствором, сушили над безводным

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (385 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,02-1,23 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, $J=9,09, 6,25, 3,22$ Гц), 2,59 (1H, уш.с), 7,07 (1H, д, $J=0,76$ Гц), 7,28 (1H, уш.с), 7,97 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 12,61 (1H, уш.с).

[0353]

В) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

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

[0354]

Пример 25

4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (50 мг), 1-метил-1H-пирозол-4-амина гидрохлорид (27 мг) и триэтиламин (0,094 мл) растворяли в ДМФА (1,0 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (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 соевым 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: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ 277,1.

[0355]

Пример 26

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

К смеси 4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (15 мг) и этилацетата добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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 минут. Образовавшийся осадок собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (9,0 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, МЕТАНОЛ- d_4) δ 0,26-0,36 (2H, м), 0,58-0,69 (2H, м), 1,01-1,12 (1H, м), 1,13-1,22 (1H, м), 1,30-1,40 (1H, м), 2,10-2,20 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,67 (3H, с), 2,72-2,79 (1H, м), 2,83-2,90 (2H, м), 6,63-6,72 (1H, м), 7,52-7,65 (1H, м).

[0356]

Пример 27

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

А) этил-(Е)-3-(5-бромтиофен-3-ил)акрилат

К суспензии хлорида лития (174 мг) и ацетонитрила (15 мл) добавляли 5-бромтиофен-3-карбальдегид (770 мг) и этилдиэтилфосфоацетат (0,840 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,19-1,29 (3H, м), 4,11-4,23 (2H, м), 6,48 (1H, д, $J=15,90$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=15,0$ Гц), 7,74 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 7,98 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0357]

В) этил-транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат

К суспензии триметилсульфоксоний иодида (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 минут. К реакционной смеси добавляли смесь этил-(Е)-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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,16-1,24 (3H, м), 1,27-1,42 (2H, м), 1,92 (1H, ддд, $J=8,33, 5,30, 4,16$ Гц), 2,44 (1H, ддд, $J=9,18, 6,72, 4,16$ Гц), 4,03-4,14 (2H, м), 7,09 (1H, д, $J=1,89$ Гц), 7,32 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0358]

С) транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновая кислота

Этил-транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат (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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном

давлении с получением указанного в заголовке соединения (215 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,22-1,40 (2H, м), 1,78 (1H, ддд, $J=8,33, 5,30, 4,16$ Гц), 2,39 (1H, ддд, $J=9,09, 6,44, 4,16$ Гц), 7,08 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 12,35 (1H, уш.с).

[0359]

D) трет-бутил-(транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

К смеси транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновой 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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92-1,10 (2H, м), 1,34-1,41 (9H, м), 1,87 (1H, ддд, $J=9,28, 6,25, 3,41$ Гц), 2,53-2,65 (1H, м), 7,00 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 7,12 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 7,20 (1H, уш.с).

[0360]

E) метил-4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксилат

Смесь трет-бутил(транс-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропил)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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,99-1,12 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,88-1,98 (1H, м), 2,60 (1H, уш.с), 3,80 (3H, с), 7,22 (1H, уш.с), 7,50 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 7,59 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0361]

Ф) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоновая кислота

Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (235 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,96-1,12 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,92 (1H, ддд, $J=9,18, 6,34, 3,03$ Гц), 2,58 (1H, уш.с), 7,22 (1H, уш.с), 7,39-7,46 (1H, м), 7,50 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 12,99 (1H, уш.с).

[0362]

Г) трет-бутил(транс-2-(5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 О-(7-азабензотриазол-1-ил)-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 соевым 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: $[M+N]^+$ 381,2.

[0363]

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

К смеси трет-бутил(транс-2-(5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11-1,23 (1H, м), 1,44 (1H, ддд, $J=10,03, 5,87, 4,54$ Гц), 2,43 (1H, ддд, $J=9,75, 6,15, 3,41$ Гц), 2,62 (3H, с), 2,81 (1H, дд, $J=7,76, 3,98$ Гц), 7,73 (1H, с), 7,92-8,19 (1H, м), 8,54 (3H, уш.с).

[0364]

И) 4-(транс-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (24,0 мг), гидрокарбоната натрия (14,3 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (5,71 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (3,86 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь

экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,30-0,44 (2H, м), 0,50-0,68 (2H, м), 1,05-1,17 (1H, м), 1,19-1,32 (1H, м), 1,52-1,66 (1H, м), 2,55-2,67 (4H, м), 2,86-3,00 (3H, м), 7,75 (1H, с), 8,07 (1H, уш.с), 9,37-9,60 (2H, м).

[0365]

Пример 28

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил(транс-2-(5-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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-азабензотриазол-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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,92-1,12 (2H, м), 1,33-1,42 (9H, м), 1,48-1,69 (2H, м), 1,79-2,14 (7H, м), 2,62 (1H, уш.с),

3,92 (1H, д, J=7,57 Гц), 7,22 (1H, уш.с), 7,31 (1H, с), 7,55 (1H, д, J=1,14 Гц), 8,20 (1H, д, J=7,95 Гц).

[0366]

В) 4-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутил(транс-2-(5-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)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+N]⁺ 301,2.

[0367]

С) 4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,36 (2H, уш.с), 0,59 (2H, уш.с), 0,97-1,34 (2H, м), 1,45-1,68 (3H, м), 1,80-2,13 (6H, м), 2,94 (3H, д, $J=7,57$ Гц), 3,92 (2H, уш.с), 7,44-7,75 (2H, м), 8,23 (1H, д, $J=8,33$ Гц), 9,19 (1H, уш.с).

[0368]

Пример 29

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 4-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (10,7 мг). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,11-1,33 (1H, м), 1,42-2,20 (15H, м), 2,93 (1H, уш.с), 3,38-3,55 (2H, м), 3,92 (3H, д, $J=10,60$ Гц), 7,43-7,71 (2H, м), 8,23 (1H, д, $J=6,82$ Гц), 9,43 (1H, уш.с).

[0369]

Пример 30

5-(транс-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил(транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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'-тетраметилурония (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.

[0370]

В) 5-(транс-2-аминоциклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутил(транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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.

[0371]

С) 5-(транс-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,38 (2H, м, J=3,41 Гц), 0,58 (2H, д, J=6,44 Гц), 1,07 (1H, уш.с), 1,20-1,38 (1H, м), 1,45-1,68 (3H, м), 1,86 (3H, м), 2,03 (3H, м), 2,69 (2H, м), 2,95 (2H, д, J=7,19 Гц), 3,93 (1H, уш.с), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=7,95 Гц), 9,26 (2H, уш.с).

[0372]

Пример 31

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли дигидро-2H-пиран-4(3H)-он (10,7 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в

течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (5,05 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,25-1,41 (1H, м), 1,62 (5H, д, $J=10,60$ Гц), 1,77-2,15 (9H, м), 2,62-2,80 (1H, м), 2,89-3,08 (1H, м), 3,39-3,59 (1H, м), 3,92 (3H, д, $J=9,47$ Гц), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,04 (1H, д, $J=7,95$ Гц), 9,44 (2H, уш.с).

[0373]

Пример 32

5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил(2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)карбамат

5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновую кислоту (50,0 мг), тетрагидро-2H-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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,99-1,11 (1H, м), 1,12-1,21 (1H, м), 1,39 (9H, с), 1,44-1,62 (2H, м), 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, м), 3,80-4,00 (3H, м), 7,17 (1H, с), 7,28 (1H, уш.с), 7,83 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 8,00 (1H, д, $J=7,95$ Гц).

[0374]

В) 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутил(2-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17-1,31 (1H, м), 1,40-1,62 (3H, м), 1,64-1,79 (2H, м), 2,55 (1H, тд, $J=6,44, 3,41$ Гц), 2,75-2,88 (1H, м), 3,29-3,45 (2H, м), 3,79-4,01 (3H, м), 7,24-7,32 (1H, м), 7,94 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 8,08 (1H, д, $J=7,95$ Гц), 8,55 (3H, д, $J=2,65$ Гц).

[0375]

С) 5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (8,06 мг) при 0°C. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 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 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (29,8 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,31-0,44 (2H, м), 0,51-0,66 (2H, м), 0,98-1,15 (1H, м), 1,21-1,38 (1H, м), 1,42-1,66 (3H, м), 1,66-1,81 (2H, м), 2,70 (1H, ддд, $J=9,66, 6,25, 3,41$ Гц), 2,91-3,01 (3H, м), 3,33-3,45 (2H, м), 3,78-4,04 (3H, м), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 8,06 (1H, д, $J=7,57$ Гц), 9,30 (2H, уш.с).

[0376]

Пример 33

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

А) метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) (циклобутил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилат

К смеси метил-5-(транс-2-аминоциклопропил) 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (24,3 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно

промывали водой и насыщенным соевым 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,23-1,33 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,45-1,68 (2H, м), 2,01-2,32 (5H, м), 2,62 (1H, ддд, $J=7,10, 5,02, 3,41$ Гц), 3,77 (3H, с), 3,92-4,09 (1H, м), 7,14-7,21 (1H, м), 8,08 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0377]

В) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновая кислота

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклобутил)амино)циклопропил)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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90,1 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,22-1,32 (2H, м), 1,38 (9H, с), 1,48-1,67 (2H, м), 2,04-2,30 (5H, м), 2,61 (1H, ддд, $J=7,29, 4,45, 3,41$ Гц), 3,94-4,07 (1H, м), 7,11-7,15 (1H, м), 7,99 (1H, д, $J=1,51$ Гц), 12,60 (1H, уш.с).

[0378]

С) трет-бутилциклобутил (транс-2-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат 5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) (циклобутил) амино) циклопропил) 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 О-(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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,14-1,43 (1H, м), 1,48-1,69 (2H, м), 2,04-2,34 (5H, м), 2,58-2,67 (4H, м), 4,03 (1H, квинт., J=8,52 Гц), 7,47 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=1,14 Гц), 12,64 (1H, уш.с).

[0379]

Д) 5-(транс-2-(циклобутиламино) циклопропил)-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) циклопропил) 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,17 (1H, т, J=7,00 Гц), 1,26-1,42 (1H, м), 1,56-1,68 (1H, м), 1,74-1,92 (2H, м), 2,29 (4H, д, J=13,63), 2,69-3,11 (3H, м), 3,60-4,26 (2H, м), 7,42 (1H, с), 8,45 (1H, уш.с), 9,67-10,18 (1H, м), 13,03 (1H, уш.с).

[0380]

Пример 34

5- (транс-2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутилциклобутил (транс-2- (4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат

5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) (циклобутил) амино) циклопропил) 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 0- (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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,20-1,35 (2H, м), 1,36-1,42 (9H, м), 1,47-1,70 (2H, м), 2,01-2,34 (5H, м), 2,57-2,67 (1H, м), 3,76-3,85 (3H, м), 3,93-4,15 (1H, м), 7,30 (1H, д, J=0,76 Гц), 7,50 (1H, с), 7,93 (2H, с), 10,11 (1H, с).

[0381]

В) 5- (транс-2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутилциклобутил (транс-2- (4- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,24-1,38 (1H, м), 1,51-1,66 (1H, м), 1,72-1,90 (2H, м), 2,12-2,40 (4H, м), 2,74 (1H, ддд,

$J=9,94, 6,15, 3,22$ Гц), $2,82-2,96$ (1H, м), $3,75-3,95$ (4H, м), $7,29-8,12$ (4H, м), $9,76$ (2H, уш.с), $10,26$ (1H, с).

[0382]

Пример 35

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиазол-2-карбоксамид гидрохлорид

А) этил-(Е)-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 этилдиэтилфосфоацетат (2,17 мл) при 0°C и смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 5 минут. 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,25 (3H, т, $J=7,00$ Гц), 4,19 (2H, кв., $J=6,94$ Гц), 6,54 (1H, д, $J=15,52$ Гц), 7,60 (1H, д, $J=15,52$ Гц), 8,14 (1H, с).

[0383]

В) этил-транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропанкарбоксилат

К суспензии триметилсульфоксоний иодида (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 минут. К реакционной смеси добавляли смесь этил-(Е)-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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,16-1,23 (3H, м), 1,39-1,48 (2H, м), 1,93-2,03 (1H, м), 2,56-2,65 (1H, м), 4,09 (2H, кв., $J=6,94$ Гц), 7,56 (1H, с).

[0384]

С) транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропанкарбоновая кислота

Этил-транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропанкарбоксилат (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 хлористоводородной 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,32-1,45 (2H, м), 1,88 (1H, ддд, $J=8,24, 5,40, 4,16$ Гц), 2,53-2,60 (1H, м), 7,54 (1H, с), 12,42 (1H, уш.с).

[0385]

D) трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропил)карбамат

К смеси транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропанкарбоновой 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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,05-1,14 (2H, м), 1,37 (9H, с), 2,06 (1H, тд, $J=7,57, 3,03$ Гц), 2,79 (1H, уш.с), 7,24 (1H, уш.с), 7,36 (1H, с).

[0386]

Е) транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропанамина гидрохлорид К смеси трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропил)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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,24 (1H, дт, $J=7,95, 6,06$ Гц), 1,36-1,46 (1H, м), 2,56 (1H, ддд, $J=9,75, 6,15, 3,41$ Гц), 2,81-2,95 (1H, м), 7,56 (1H, с), 8,54 (3H, уш.с).

[0387]

Ф) транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)-N-(циклопропилметил)циклопропанамин

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

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,02-0,09 (2H, м), 0,33-0,41 (2H, м), 0,76-0,89 (1H, м), 0,90-1,03 (2H, м), 1,87-2,02 (1H, м), 2,36-2,47 (4H, м), 7,27 (1H, с).

[0388]

G) трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропил)(циклопропилметил)карбамат

транс-2-(2-Бромтиазол-4-ил)-N-

(циклопропилметил)циклопропанамин (81,0 мг) растворяли в ТГФ (4 мл) и триэтилаmine (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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,06-0,28 (2H, м), 0,33-0,53 (2H, м), 0,87-1,03 (1H, м), 1,24 (2H, дд, $J=7,57, 6,44$ Гц), 1,35 (9H, с), 2,18-2,33 (1H, м), 2,79-2,99 (2H, м), 3,21 (1H, дд, $J=14,39, 6,82$ Гц), 7,44 (1H, с).

[0389]

H) метил-4-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиазол-2-карбоксилат

Смесь трет-бутил(транс-2-(2-бромтиазол-4-ил)циклопропил)(циклопропилметил)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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,05-0,28 (2H, м), 0,32-0,53 (2H, м), 0,87-1,05 (1H, м), 1,27-1,37 (11H, м), 2,36 (1H, тд, $J=7,86, 3,22$ Гц), 2,87-3,03 (2H, м), 3,22 (1H, дд, $J=14,39, 6,82$ Гц), 3,82-3,93 (3H, м), 7,85 (1H, с).

[0390]

I) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиазол-2-карбоновая кислота

Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)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 часа. Реакционную смесь подкисляли 1 моль/л хлористоводородной кислотой при 0°C и экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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.

[0391]

J) трет-бутил(циклопропилметил)(транс-2-(2-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиазол-4-ил)циклопропил)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиазол-2-карбоновую кислоту (38,0 мг), 4,4-дифторциклогексанамин гидрохлорид (21,2 мг) и триэтиламин (0,063 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат 0-(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 соевым 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).

[0392]

К) 4-(транс-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиазол-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси трет-бутил(циклопропилметил)(транс-2-(2-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)тиазол-4-ил)циклопропил)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).

[0393]

Пример 36

5-(транс-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

А) транс-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновая кислота

К смеси гидроксида лития моногидрата (12,7 г), воды (100 мл) и метанола (100 мл) добавляли этил-транс-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат (16,7 г) при комнатной температуре.

После перемешивания при комнатной температуре в течение 24 часов 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).

[0394]

В) трет-бутил(2-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропил)карбамат транс-2-(5-Бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновую 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°C до -20°C в течение 2 часов добавляли смесь азидата натрия (6,57 г) и воды (20 мл) и смесь перемешивали при температуре от -10°C до -20°C в течение 3 часов. 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 часов. 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).

[0395]

С) транс-2-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропанамина гидрохлорид

К смеси трет-бутил (2-(5-бромтиофен-2-ил) циклопропил) 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).

[0396]

D) трет-бутил (2-транс-(5-бромтиофен-2-ил) циклопропил) (циклопропилметил) карбамат

К смеси транс-2-(5-бромтиофен-2-ил) циклопропанамина гидрохлорида (130 мг), гидрокарбоната натрия (107 мг), ТГФ (4 мл) и метанола (4 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (43,0 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и затем при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (29,0 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0397]

Е) метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксилат

Смесь трет-бутил(2-транс-(5-бромтиофен-2-ил)циклопропил)(циклопропилметил)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 часов 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0398]

Ф) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоновая кислота

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (125 мг).

MS: $[M+2H-(\text{H}_2\text{O})]^+$ 238,2.

[0399]

Г) трет-бутил (циклопропилметил) (транс-2- (5- (4,4-дифторциклогексил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат 5- (транс-2- (трет-бутоксикарбонил) (циклопропилметил) амино) циклопропил) тиофен-2- карбоновую кислоту (35,0 мг), 4,4-дифторциклогексанамин гидрохлорид (19,6 мг) и триэтиламин (0,058 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат O-(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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0400]

Н) 5- (транс-2- (циклопропилметил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид трет-Бутил (циклопропилметил) (транс-2- (5- (4,4-дифторциклогексил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (22,1 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0401]

Пример 37

5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

А) трет-бутил(циклопропилметил)(транс-2-(5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)карбамат

5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)(циклопропилметил)амино)циклопропил)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 0-(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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0402]

В) 5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси трет-бутил(циклопропилметил)(транс-2-(5-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)карбамата (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).

¹H 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).

[0403]

Пример 38

N-циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

А) метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое)

В) метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое)

Рацемат (16,9 г) метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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.

[0404]

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0405]

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания короткое)

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат (оптический изомер, время удерживания долгое) был уточнен как

представляющий собой метил-5-((1R,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат.

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

[0406]

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

Метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (435 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,22 (2H, м), 1,39 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, 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)циклопропил)тиофен-3-карбоновая кислота [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] была уточнена как представляющая собой 5-((1R,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновую кислоту.

[0407]

D) трет-бутил (транс-2- (4- (циклопентилкарбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (70,0 мг), циклопентанамин (23,1 мг) и триэтиламин (0,069 мл) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли гексафторфосфат O- (7-азабензотриазол-1-ил) -N,N,N',N'-тетраметилурония (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: $[M+N]^+$ 351,3.

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

[0408]

E) 5- (транс-2-аминоциклопропил) -N-циклопентилтиофен-3-карбоксамид гидроклорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-

бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата
(оптический изомер, время удерживания долгое)]

К смеси трет-бутил- (транс-2- (4-
(циклопентилкарбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамата
[оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-
2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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: $[M+N-(HCl)]^+$ 251,2.

5- (транс-2-Аминоциклопропил) -N-циклопентилтиофен-3-
карбоксамид гидрохлорид [оптический изомер, соединение,
образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-
бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата
(оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как
представляющий собой 5- ((1R,2R)-2-аминоциклопропил) -N-
циклопентилтиофен-3-карбоксамид гидрохлорид.

[0409]

F) N-циклопентил-5- (транс-2- (тетрагидро-2H-пиран-4-
иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид
[оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-
2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-
карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

К смеси 5- (транс-2-аминоциклопропил) -N-циклопентилтиофен-
3-карбоксамид гидрохлорида [оптический изомер, соединение,
образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-
бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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-2H-пиран-4(3H)-он (22,2 мг) при комнатной
температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали

при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (10,5 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

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

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

[0410]

Пример 39

N-циклопентил-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-

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

[0411]

Пример 40

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

5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5- (транс-2- ((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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'-тетраметилурония (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 соевым 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: $[M+N]^+$ 381,2.

трет-Бутил (транс-2-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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) циклопропил) карбамат.

[0412]

В) 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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) циклопропил) карбамата [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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: $[M+N-(2HCl)]^+$ 281,1.

5-(транс-2-Аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-

бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

[0413]

С) N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорида [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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-2H-пиран-4-карбальдегид (12,8 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (5,30 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

[0414]

Пример 41

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

[0415]

Пример 42

5-(транс-2-(циклобутиламино) циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

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

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоновую кислоту [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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 О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (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 соевым 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 (71,8 мг).

MS: [M+H]⁺ 367,2.

трет-Бутил(транс-2-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) карбамат [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) 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) циклопропил) карбамат.

[0416]

В) 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

К смеси трет-бутил(транс-2-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)карбамата [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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-Аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид.

[0417]

С) 5-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорида [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] (51,0 мг), гидрокарбоната натрия (35,4 мг), ТГФ (2 мл) и метанола (2 мл)

добавляли циклобутанон (14,2 мг) при комнатной температуре. В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (9,56 мг) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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- d_6) 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-(Циклобутиламино) циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидроклорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)] был уточнен как представляющий собой 5-((1R,2R)-2-(циклобутиламино) циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидроклорид.

[0418]

Пример 43

5-(транс-2-(циклобутиламино) циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидроклорид [оптический изомер, соединение, образованное из метил-5-(транс-2-(трет-

бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксилата
(оптический изомер, время удерживания короткое)]

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

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

[0419]

Пример 44

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-
пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

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

5-((1R,2R)-2-(трет-
бутоксикарбонил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоновую кислоту
(400 мг) растворяли в ДМФА (10 мл), добавляли 4,4-
дифторциклогексанамина гидрохлорид (291 мг), триэтиламин (0,59
мл) и гексафторфосфат 0-(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 соевым 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: $[M-tBu(C_4H_9)+2H]^+$ 345, 1.

[0420]

В) 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-
дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

трет-Бутил ((1R, 2R)-2-(4-(4, 4-дифторциклогексил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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.

[0421]

С) N-(4, 4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид
К смеси 5-((1R, 2R)-2-аминоциклопропил)-N-(4, 4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид 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 часов и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на NH силикагеле (этилацетат/гексан) 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).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,27-1,41 (1H, м), 1,49-1,72 (5H, м), 1,77-2,16 (8H, м), 2,61-2,73 (1H, м), 2,89-3,08 (1H, м), 3,26-3,39 (2H, м), 3,40-3,55 (1H, м), 3,83-4,02 (3H, м), 7,24-7,31 (1H, м), 7,92-7,98 (1H, м), 7,99-8,08 (1H, м), 8,99-9,48 (2H, м).

[0422]

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)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид
или

5-((1R,2R)-2-(транс-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 46

5-((1R,2R)-2-(транс-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид
или

5-((1R,2R)-2-(цис-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 47

5-((1R,2R)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 48

5-((1R,2R)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 49

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 50

N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 51

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 52

5- ((1R, 2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-N-(1-(2, 2, 2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 53

N-(2-метил-1, 3-тиазол-5-ил)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 54

N-(1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 55

N-(1, 5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 56

N-циклопропил-5-((1R, 2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 57

4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 58

N-(5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил)-4-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 59

4-(транс-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

[0423]

Пример 60

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

А) трет-бутил-4-(((1R,2R)-2-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) амино) метил) пиперидин-1-карбоксилат

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

MS: [M+H]⁺ 478,3.

[0424]

В) трет-бутил-4-(2,2,2-трифтор-N-(1R,2R)-2-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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) циклопропил) 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 часов 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.

[0425]

С) N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(2,2,2-трифтор-N-(пиперидин-4-илметил) ацетамидо) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

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

MS: [M-HCl+H]⁺ 474,1.

[0426]

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) циклопропил) 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) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид 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.

[0427]

E) трет-бутил-3-(4-(((1R,2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) карбамоил) тиофен-2-ил) циклопропил) 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) циклопропил) ацетамидо) 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 минут 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.

[0428]

Г) тригидрохлорид 3-(4-(((1R,2R)-2-(4-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)-2-тиенил)циклопропил)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)циклопропил)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 (1H, м), 1,44-1,64 (2H, м), 1,72 (1H, уш.с), 2,01 (3H, д, $J=12,49$), 2,63 (3H, с), 2,76-3,08 (7H, м), 3,17-3,35 (3H, м), 3,42-3,56 (2H, м), 7,51 (1H, с), 8,46 (1H, д, $J=1,14$), 9,36-9,73 (2H, м), 9,96-12,92 (2H, м).

[0429]

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)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид

Пример 62

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)тиофен-2-карбоксамида дигидрохлорид

Пример 63

4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид

Пример 64

4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамида гидрохлорид

Пример 65

5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-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) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

[0430]

Пример 67

N- (4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5- (транс-2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 5- (транс-2-аминоциклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли боргидрид натрия (4,85 мг) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разбавляли этилацетатом. Добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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 (15,6 мг).

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

[0431]

Пример 68

5-(транс-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-
N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

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

[0432]

Пример 69

5-(транс-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-
N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид
дигидрохлорид

К смеси 5-(транс-2-аминоциклопропил) -2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорида (30,0 мг), гидрокарбоната натрия (17,2 мг), ТГФ (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (7,32 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли боргидрид натрия (4,63 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и разбавляли этилацетатом. Добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

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

[0433]

Пример 70

2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(транс-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0434]

Пример 71

5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат

((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамин (1,040 г) растворяли в метаноле (3,2 мл) и диизопропиловом эфире (15,7 мл) при 40°C и добавляли транс-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновую кислоту (900 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут 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 часов. 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: $[M-H-(C_{20}H_{31}N)]^-$ 245,0.

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

Элюент: Метанол/ТЕА/АА=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

[0435]

В) ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат

((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилат (290 мг, 95,7% д.и.) растворяли в этаноле (3,77 мл) и диизопропиловом эфире (1,45 мл) при 62°C и затем добавляли по каплям диизопропиловый эфир (8,12 мл) при 62°C. Смесь охлаждали до 46°C и перемешивали при 45-47°C в течение 2 часов. Смесь медленно охлаждали до комнатной температуры (28°C) и перемешивали в течение ночи. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. 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.).

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

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

Элюент: Метанол/ТЕА/АА=1000/3/1 (об/об/об)

Скорость потока: 1,0 мл/мин

Время удерживания: 4,3 минут.

Температура: 30°C

Детекция: УФ 254 нм

Концентрация: 0,5 мг/мл

Объем вводимой пробы: 0,010 мл

[0436]

С) (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновая кислота

К суспензии ((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метанамина (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоксилата (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 минут. 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 соевым раствором и сушили над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (11,7 г).

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

[0437]

Д) трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропил)карбамат

К раствору (1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропанкарбоновой 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 часа 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 соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,04-1,24 (2H, м), 1,38 (9H, с), 2,07 (1H, ддд, $J=9,18, 6,15, 3,22$ Гц), 2,61 (1H, уш.с), 6,80 (1H, д, $J=0,76$ Гц), 7,27 (1H, уш.с), 7,38 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0438]

Е) метил-5-((1R,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксилат

К раствору трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-бромтиофен-2-ил)циклопропил)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 часов 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)циклопропил)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 часов 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,05-1,25 (2H, м), 1,35-1,42 (9H, м), 2,08 (1H, ддд, $J=9,18, 6,34, 3,03$ Гц), 2,60 (1H, уш.с), 3,76 (3H, с), 7,12 (1H, д, $J=0,76$ Гц), 7,28 (1H, уш.с), 8,07 (1H, д, $J=1,51$ Гц).

[0439]

F) 5-((1R,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновая кислота

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

[0440]

G) трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)карбамат

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

[0441]

H) 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0442]

I) 5-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорида (1,54 г), триэтиламина (2,12 мл), ТГФ (20 мл) и метанола (20 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (0,428 г) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и добавляли боргидрид натрия (0,231 г) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут 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 (этилацетат/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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) 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).

[0443]

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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 73

4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 74

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 75

4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 76

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 77

4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 78

4-((1S,2R)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 79

4-((1R,2S)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 80

5-((1R,2R)-2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

[0444]

Пример 81

N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил-((1R,2R)-2-(4-(5-метилизоксазол-3-ил)карбамоил)тиофен-2-ил)циклопропил)((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)карбамат

К смеси 5-((1R,2R)-2-(трет-бутоксикарбонил)((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоновой кислоты (50,0 мг) и ТГФ (2 мл) добавляли оксалилхлорид (0,014 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, представляющего собой хлорангидрид кислоты.

К смеси 5-метилизоксазол-3-амин (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 часов. 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-Вос+Н]⁺ 362,3.

[0445]

В) N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

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

[0446]

Пример 82

4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

А) (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат

транс-2-(5-Бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновую кислоту (47,8 г) и (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол (29,2 г) растворяли в этаноле (480 мл) при 57°C, добавляли диизопропиловый эфир (480 мл) и смесь охлаждали до 53°C. Реакционную смесь перемешивали при 53°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 часа. 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-Н-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246,8.

[0447]

В) (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат

(R)-2-Амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилат (32,5 г) растворяли в этаноле (430 мл) при 60°C, добавляли диизопропиловый эфир (850 мл) и смесь охлаждали до 55°C. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до

0°C, перемешивали в течение 1 часа 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-H- (C₉H₁₃NO)]⁻ 246,8.

[0448]

C) (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновая кислота

К смеси (R)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоксилата (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-H]⁻ 246,8.

[0449]

D) трет-бутил-((1R,2S)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

К смеси (1R,2R)-2-(5-бромтиофен-3-ил)циклопропанкарбоновой 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 часов 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,91-1,11 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,87 (1H, ддд, $J=9,28, 6,25, 3,41$ 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).

[0450]

Е) метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксилат

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-палладий(II) дихлорид (1,04 г) и смесь нагревали при 90°C в течение 6 часов в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали через целит 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-палладий(II) дихлорид (1,04 г) и смесь перемешивали при 90°C в течение 6 часов в атмосфере оксида углерода (3 атм). Нерастворимое вещество отфильтровывали через целит 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 (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (15,2 г).

MS: $[\text{M}-\text{Woc}+2\text{H}]^+$ 198,1.

[0451]

Ф) 4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоновая кислота

К раствору метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 диизопропиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (13,4 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,00-1,11 (2H, м), 1,34-1,42 (9H, м), 1,92 (1H, ддд, $J=9,09, 6,25, 3,22$ 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).

[0452]

Г) трет-бутил((1R,2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

К раствору 4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)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 О-(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.

[0453]

H) 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К суспензии трет-бутил-((1R,2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)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.

[0454]

I) 4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (1,00 г), гидрокарбоната натрия (549 мг), ТГФ (15 мл) и метанола (15 мл) добавляли циклопропанкарбальдегид (254 мкл). В атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут. Добавляли боргидрид натрия (161 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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/диизопропилового эфира с получением указанного в заголовке соединения (723 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0455]

Пример 83

4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

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

[0456]

Пример 84

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси (1S,2R)-4-(2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (3,36 г), ТГФ (30 мл) и метанола (30 мл) добавляли триэтиламин (3,31 мл), триэтилортоформиат (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 реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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 смеси этанол/вода/этилацетат с получением указанного в заголовке соединения (2,17 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,18-1,29 (1H, м), 1,48-1,60 (1H, м), 1,72-1,89 (2H, м), 2,12-2,39 (4H, м), 2,54-2,67 (4H, м), 2,74-2,86 (1H, м), 3,74-3,92 (1H, м), 7,74 (1H, д, J=1,14 Гц), 8,06 (1H, с), 9,79 (2H, уш.с).

[0457]

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

Пример 86

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 87

4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 88

4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 89

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 90

4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 91

5-((1R,2R)-2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

Пример 92

5-((1R,2R)-2-((1-(циклопропилкарбонил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

[0458]

Пример 93

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

А) 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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+N]⁺ 315,1.

[0459]

В) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид 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 часов и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия при 0°C. Смесь экстрагировали этилацетатом и экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), 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 минут и растворитель выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,76-0,91 (1H, м), 0,95-1,04 (1H, м), 1,21-1,40 (2H, м), 1,48-1,66 (2H, м), 1,69-2,11 (9H, м), 2,26-2,34 (1H, м), 2,40 (3H, с), 2,75-2,87 (1H, м), 3,23-3,34 (2H, м), 3,76-3,96 (3H, м), 6,60 (2H, с), 7,21 (1H, с), 7,94-8,05 (1H, м).

[0460]

Пример 94

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R,2S)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

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

[0461]

Пример 95

4-((1S,2R)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

А) 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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 соевым 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+N]⁺ 295,1.

[0462]

В) 4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид
фумарат

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли боргидрид натрия (8,2 мг) при 0°C, реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и к реакционной смеси добавляли этилацетат, воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом/ТГФ и экстракт промывали насыщенным соевым 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 минут и твердое вещество собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,10-0,21 (2H, м), 0,37-0,49 (2H, м), 0,85-1,00 (2H, м), 1,04-1,16 (1H, м), 1,80-1,92 (1H, м), 2,40-2,46 (1H, м), 2,48 (3H, с), 2,56-2,60 (2H, м), 2,61 (3H, с), 6,58 (2H, с), 7,76 (1H, с).

[0463]

Пример 96

4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид фумарат

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

[0464]

Пример 97

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1S,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорида (40,0 мг), триэтиламина (22,0 мг), ТГФ (1,0 мл) и метанола (1,0 мл) добавляли тетрагидро-2H-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 минут. 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,14-1,35 (4H, м), 1,52-1,63 (1H, м), 1,64-1,76 (2H, м), 1,86-2,06 (1H, м), 2,53 (3H, с), 2,62 (3H, с), 2,86-3,09 (3H, м), 3,21-3,30 (2H, м), 3,79-3,95 (2H, м), 7,70-8,03 (1H, м), 8,94-9,41 (2H, м), 12,34-12,97 (1H, м).

[0465]

Пример 98

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-4-((1R,2S)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

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

[0466]

Пример 99

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорида (40,0 мг), триэтиламина (22,0 мг), триметилортоформиата (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 часов. Добавляли боргидрид натрия (8,2 мг) при охлаждении льдом, реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,12-1,24 (1H, м), 1,45-1,57 (1H, м), 1,74-1,92 (2H, м), 2,17-2,31 (4H, м), 2,34-2,46 (1H, м), 2,62 (3H, с), 2,71-2,86 (1H, м), 3,31 (3H, с), 3,76-3,94 (1H, м), 7,70-7,91 (1H, м), 9,06-9,71 (2H, м), 12,20-13,03 (1H, м).

[0467]

Пример 100

4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

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

[0468]

Пример 101

Дигидрохлорид 4-((4-(((1R,2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклопропил)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.

[0469]

Пример 102

4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли боргидрид натрия (5,69 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. 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 (32,6 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ 331,2.

[0470]

Пример 103

4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Указанное в заголовке соединение можно получить в соответствии со способами получения, описанными в настоящем

описании, способом, показанным в примерах, или способом, аналогичным этим.

[0471]

Пример 104

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли боргидрид натрия (5,69 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

¹H 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).

[0472]

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)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид
[оптический изомер, соединение, образованное из метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое)]

Пример 106

4-((1S,2R)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

Пример 107

4-((1R,2S)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

[0473]

Пример 108

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

А) трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-((1S,2R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (100 мг), тетрагидро-2H-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 соевым 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+N]⁺ 381,3.

[0474]

В) 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К раствору трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)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.

[0475]

С) 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

К смеси 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа и при комнатной температуре в течение 30 минут, добавляли боргидрид натрия (6,27 мг) при охлаждении льдом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, добавляли воду и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт последовательно промывали водой и насыщенным соевым 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).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,19 (1H, м), 1,43-1,59 (3H, м), 1,67-1,87 (4H, м), 2,14-2,30 (4H, м), 2,34-2,43 (1H, м), 2,44 (3H, с), 2,69-2,81 (1H, м), 3,35-3,40 (1H, м), 3,76-

3,97 (4H, м), 7,30-7,39 (1H, м), 8,08 (1H, д, J=7,95 Гц), 9,56 (2H, уш.с).

[0476]

Пример 109

4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

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

[0477]

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)циклопропил)амино)метил)бензойная кислота

Пример 111

5-((1R,2R)-2-((5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид

[0478]

Пример 112

5-((1R,2R)-2-((циклобутилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

К смеси 5-((1R,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид 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 минут и добавляли боргидрид натрия (7,5 мг) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли воду, этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и

смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 1,21-1,35 (1H, м), 1,44-1,65 (3H, м), 1,82 (6H, д, $J=7,2$ Гц), 1,98-2,14 (2H, м), 2,57-2,79 (2H, м), 2,88-2,98 (1H, м), 3,06-3,16 (2H, м), 3,35-3,42 (2H, м), 3,80-4,00 (3H, м), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, д, $J=1,5$ Гц), 8,06 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 9,01-9,34 (2H, м).

[0479]

Пример 113

5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид малат

К суспензии L-(-)-яблочной кислоты (50,2 мг, 0,37 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли раствор 5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид (120 мг, 0,37 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,12-0,25 (2H, м), 0,37-0,54 (2H, м), 0,82-1,12 (2H, м), 1,23 (1H, дт, $J=9,6, 4,9$ Гц), 1,41-1,62 (2H, м), 1,72 (2H, дд, $J=12,9, 2,3$ Гц), 2,14-2,29 (1H, м), 2,33-2,43 (1H, м), 2,52-2,73 (4H, м), 3,17-3,46 (2H, м), 3,81-

4,00 (3H, м), 4,06 (1H, дд, J=7,6, 6,1 Гц), 7,18 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,84 (1H, д, J=1,1 Гц), 7,99 (1H, д, J=8,0 Гц).

[0480]

Пример 114

5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид сулцинат

К раствору янтарной кислоты (36,9 мг, 0,31 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли 5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид (100 мг, 0,31 ммоль) при 60°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа 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).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,19 (2H, м), 0,34-0,49 (2H, м), 0,78-1,15 (3H, м), 1,41-1,61 (2H, м), 1,64-1,78 (2H, м), 1,97-2,07 (1H, м), 2,32-2,43 (5H, м), 2,50-2,54 (2H, м), 3,30-3,52 (2H, м), 3,75-4,01 (3H, м), 7,13 (1H, д, J=0,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=1,1 Гц), 7,97 (1H, д, J=8,0 Гц).

[0481]

Пример 115

5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид фумарат

К раствору фумаровой кислоты (42,7 мг, 0,37 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли раствор 5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид (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).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,06-0,17 (2H, м), 0,36-0,48 (2H, м), 0,82-1,18 (3H, м), 1,52 (2H, кв.д, J=11,9, 4,4 Гц), 1,66-1,80 (2H, м), 2,00-2,12 (1H, м), 2,35-2,44 (1H, м), 2,50-2,57 (2H, м), 3,36 (2H, тд, J=11,5, 1,9 Гц), 3,75-4,01 (3H, м), 6,59 (2H, с), 7,13 (1H, с), 7,80 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,98 (1H, д, J=8,0 Гц).

[0482]

Пример 116

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид фосфат

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид (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 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и кристаллизовали из смеси этанол/вода/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (97,0 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,90-1,12 (2H, м), 1,52-1,74 (2H, м), 1,77-1,94 (2H, м), 1,95-2,21 (3H, м), 2,32-2,39 (1H, м), 2,62 (3H, с), 3,34-3,50 (1H, м), 7,56 (1H, с), 7,98-8,04 (1H, м).

[0483]

Пример 117

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид сукцинат

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид (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 часов. Осажденное твердое вещество собирали фильтрованием и кристаллизовали из смеси

этанол/вода/диизопропиловый эфир с получением указанного в заголовке соединения (78,2 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 0,83-1,02 (2H, м), 1,49-1,82 (4H, м), 1,82-1,91 (1H, м), 2,03-2,19 (2H, м), 2,20-2,30 (1H, м), 2,40 (4H, с), 2,62 (3H, с), 3,31 (2H, дт, $J=15,52, 7,76$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=1,14$ Гц), 7,96 (1H, д, $J=1,14$ Гц), 10,00 (2H, уш.с).

[0484]

Пример 118

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид сульфат

А) 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

К суспензии 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. 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 соевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (6,35 г).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 335,0.

[0485]

В) 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид сульфат

К смеси 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид (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 часа. 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 минут. 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, ддд, $J=10,22, 6,06, 4,54$ 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).

[0486]

Пример 119

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

К 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлориду (650 мг) добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным соевым 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).

[0487]

Пример 120

5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

К 5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлориду (600 мг) добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (520 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 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).

[0488]

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)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

Пример 122

4-((1S,2R)-2-((циклобутилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

[0489]

Пример 123

4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

А) метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат

Метил-4-(транс-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилат (8 г) фракционировали при помощи SFC (колонка: CHIRALPAK AD, 20 мм в.д.×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-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания короткое) (3,68 г) и метил-4-((1R,2S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоксилата (оптический изомер, время удерживания долгое) (3,72 г).

Метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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.

[0490]

В) 4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновая кислота

Метил-4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-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 соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,06 г).

MS: [M-N]⁻ 296,0.

[0491]

C) трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)карбамат

4-((1S,2R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопропил)-5-метилтиофен-2-карбоновую кислоту (3,06 г), 1-метил-1H-пиразол-4-амин гидрохлорид (1,37 г) и триэтиламин (5,73 мл) растворяли в ДМФА (30 мл), добавляли гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (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 соевым 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+N]⁺ 377,1

[0492]

D) 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид дигидрохлорид

К суспензии трет-бутил((1R,2S)-2-(2-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбамоил)тиофен-3-ил)циклопропил)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.

[0493]

Е) 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

К суспензии 4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид 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 часа, 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.

[0494]

Ф) 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид гидрохлорид

4N Раствор хлористого водорода в этилацетате (6,08 мл, 24,33 ммоль) добавляли к раствору 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид (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.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) 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).

[0495]

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

Пример 125

5-((1S,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид гидрохлорид

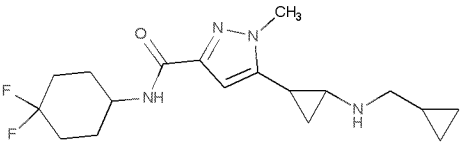
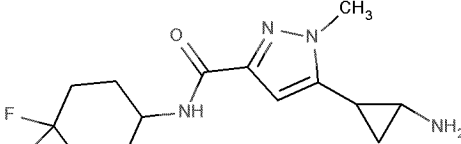
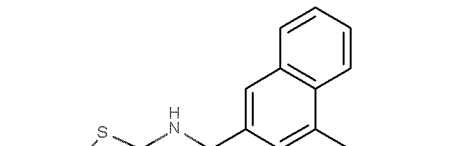
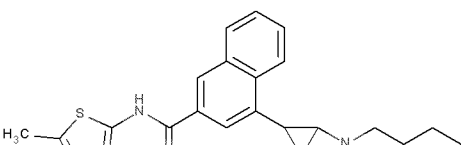
[0496]

Соединения Примеров показаны в следующих Таблицах. MS в Таблицах показывает измеренные значения.

[0497]

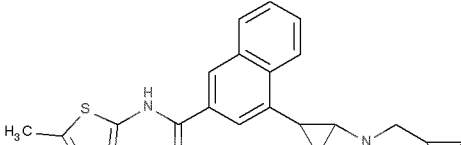
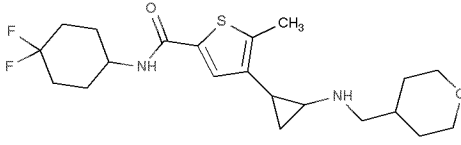
Таблица 1-1

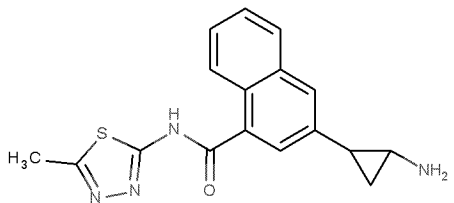
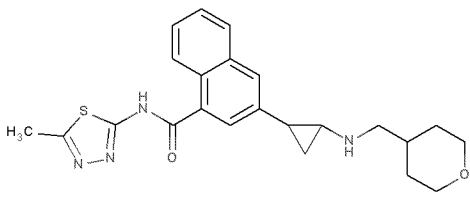
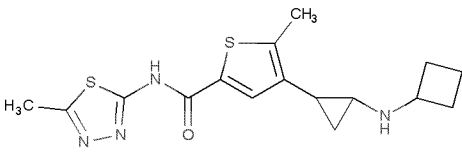
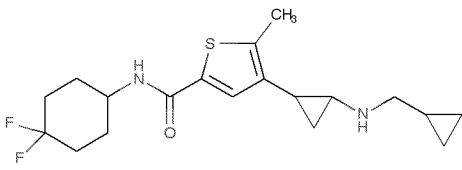
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
1	4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	295,0
2	4-(транс-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	349,1

3	5- (транс-2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил) -1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		HCl	353,1
4	5- (транс-2-аминоциклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил) -1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид		HCl	299,1
5	4- (транс-2-аминоциклопропил) -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-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) -2-нафтамид		HCl	421,1

[0498]

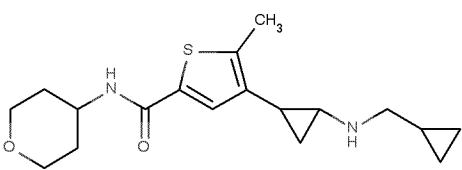
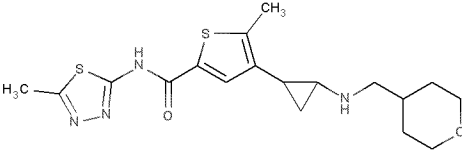
Таблица 1-2

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
7	4- (транс-2- ((циклопропилметил) 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-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид		HCl	413,2

15	3- (транс-2-аминоциклопропил) -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) амино) циклопропил) -1-нафтамид		2HCl	423,2
17	4-(транс-2-(циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		1/2 фумарат	349,1
18	4-(транс-2-(циклопропилметил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид		фумарат	369,1

[0500]

Таблица 1-4

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
19	4-(транс-2-(циклопропилметил) амино) циклопропил) -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) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	391,1

21	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		фумарат	399,2
22	4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,3
23	5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-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)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	399,2

[0501]

Таблица 1-5

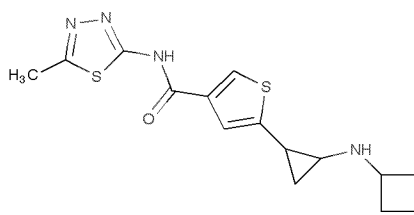
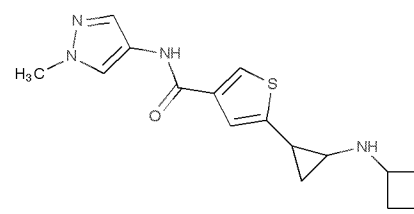
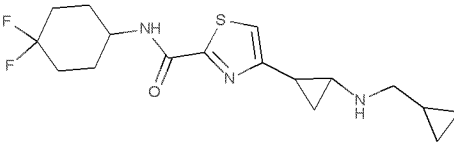
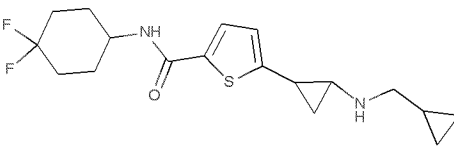
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
25	4-(транс-2-аминоциклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	277,1
26	4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	349,1

27	4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,1
28	4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	355,2
29	N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		HCl	385,1
30	5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	355,2

[0502]

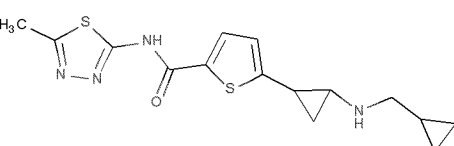
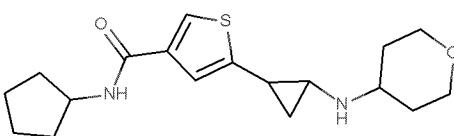
Таблица 1-6

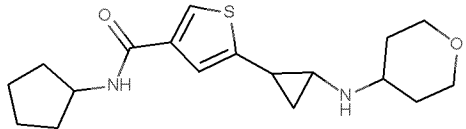
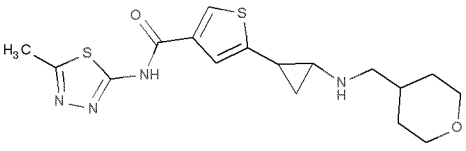
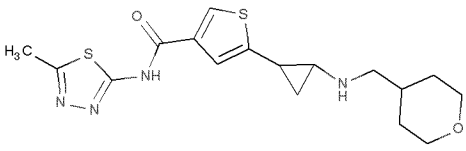
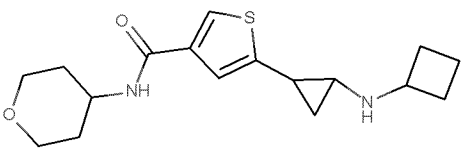
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
31	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	385,1
32	5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,1

33	5- (транс-2- (циклопропил) -N- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид		2HCl	335,1
34	5- (транс-2- (циклопропил) -N- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид		HCl	317,2
35	4- (транс-2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил) тиазол-2-карбоксамид		HCl	356,2
36	5- (транс-2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил) тиофен-2-карбоксамид		HCl	355,1

[0503]

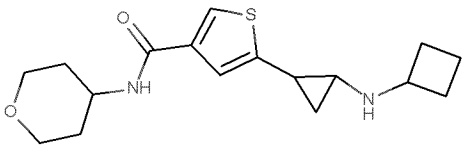
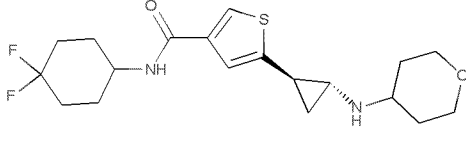
Таблица 1-7

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
37	5- (транс-2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,1
38	N-циклопентил-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1

39	N-циклопентил-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) тио фен-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) тио фен-3-карбоксамид		2HCl	379,1
42	5-((1R,2R)-2- (циклобутиламино) цикл опропил) -N- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-ил) тиофен-3- карбоксамид		HCl	321,1

[0504]

Таблица 1-8

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
43	5-((1S,2S)-2-(цикло бутиламино) цикло пропил) -N- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-ил) тиофен-3- карбоксамид		HCl	321,1
44	N-(4,4- дифторциклогексил)-5- ((1R,2R) -2- (тетрагидро-2Н-пиран- 4-иламино) циклопропил) -тиофен- 3-карбоксамид		HCl	385,0

45	5-((1R,2R)-2-(цис-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид или 5-((1R,2R)-2-(транс-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	398,1
46	5-((1R,2R)-2-(цис-(4-аминоциклогексил)амино)-циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид или 5-((1R,2R)-2-(транс-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	398,1

[0505]

Таблица 1-9

Пр. №	IUPAC название	Структура		MS
47	5-((1R,2R)-2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид			385,0
48	5-((1R,2R)-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-		2HCl	403,9

	3-карбоксамид			
49	N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	364,9
50	N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	364,0
51	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	399,0
52	5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	446,1

[0506]

Таблица 1-10

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
53	N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	378,0

54	N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375,0
55	N-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375,1
56	N-циклопропил-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,0
57	4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	379,1

[0507]

Таблица 1-11

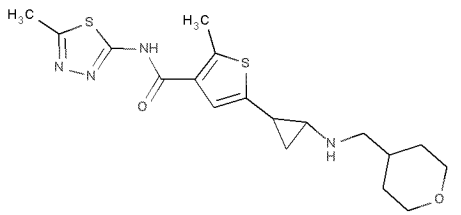
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
59	4-(транс-2-((1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)		2HCl	404,2

	ил) тиофен-2-карбоксамид			
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-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,1
62	4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,0
63	4-(транс-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
64	4-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0

[0508]

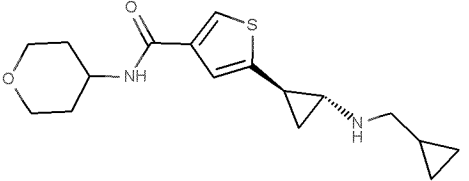
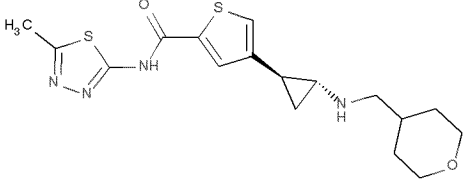
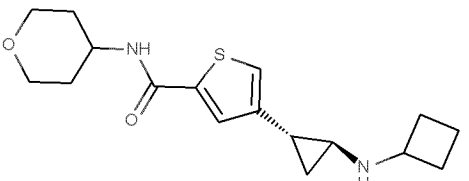
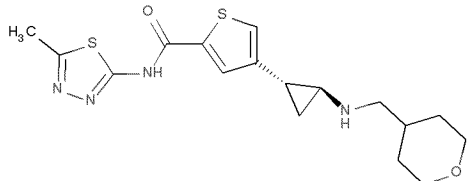
Таблица 1-12

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
65	5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид		HCl	369,1
66	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	413,1
67	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)-тиофен-3-карбоксамид		HCl	399,0
68	5-(транс-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1
69	5-(транс-2-(циклопропилметил)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
----	---	--	------	-------

[0509]

Таблица 1-13

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
71	5-((1R,2R)-2-(циклопропилметил)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-(циклобутиламино)циклопропил)-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-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
76	4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0

[0510]

Таблица 1-14

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
77	4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	321,0
78	4-((1S,2R)-2-((1-циклопропилпиперидин-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-циклопропилпиперидин-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-циклопропил 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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	362,0
82	4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,0

[0511]

Таблица 1-15

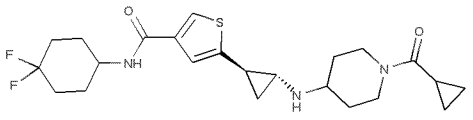
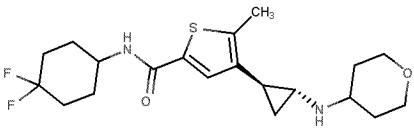
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
83	4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,0
84	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,0
85	4-((1R,2S)-2-((циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	335,0

86	N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-((1R,2R)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	375,1
87	4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,1
88	4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,1

[0512]

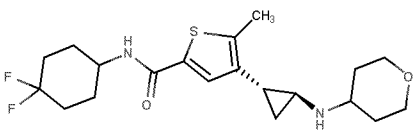
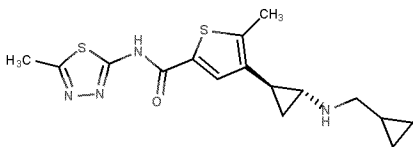
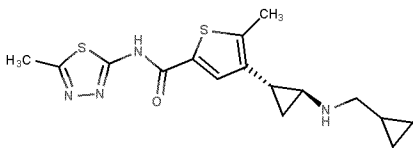
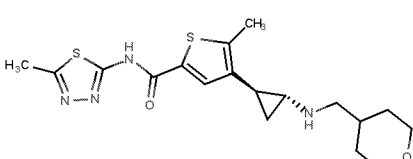
Таблица 1-16

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
89	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,1
90	4-((1R,2S)-2-((циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	317,0
91	5-((1R,2R)-2-((1-ацетилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	426,1

92	5-((1R,2R)-2-(1-(циклопропил карбонил)-пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	452,1
93	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S,2R)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		фумарат	399,0

[0513]

Таблица 1-17

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
94	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R,2S)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	399,0
95	4-((1S,2R)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		фумарат	349,0
96	4-((1R,2S)-2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	391,0

[0514]

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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-тиофен-2-карбоксамид		HCl	391,0
99	4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)-циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349,0
100	4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)-циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349,0
101	4-((4-(((1R,2R)-2-(4-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)бензойная кислота		2HCl	532,1

[0515]

Таблица 1-19

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
102	4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1

103	4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил) амин о) циклопропил)-5-метил- N-(1-метил-1H-пиразол-4- ил) тиофен-2- карбоксамид		2HCl	331,1
104	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-5-метил-N- (1-метил-1H-пиразол-4- ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1
105	4-((1R,2S)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-5-метил-N- (1-метил-1H-пиразол-4- ил) тиофен-2-карбоксамид		2HCl	331,1

[0516]

Таблица 1-20

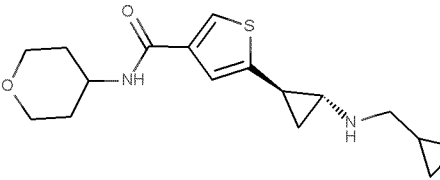
Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
106	4-((1S,2R)-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил)-5- метил-N-(тетрагидро- 2H-пиран-4-ил) тиофен- 2-карбоксамид		HCl	335,0
107	4-((1R,2S)-2-((циклопропилметил) амино) циклопропил)-5- метил-N-(тетрагидро- 2H-пиран-4-ил) тиофен- 2-карбоксамид		HCl	335,0
108	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-5-метил- N-(тетрагидро-2H- пиран-4-ил) тиофен-2- карбоксамид		HCl	335,0

109	4-((1R,2S)-2-(циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	335,0
-----	---	--	-----	-------

[0517]

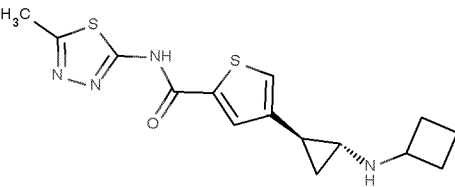
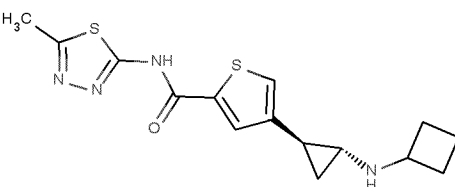
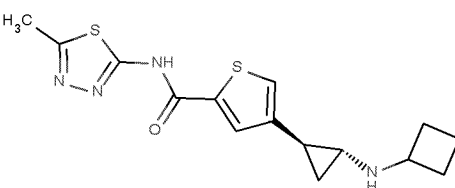
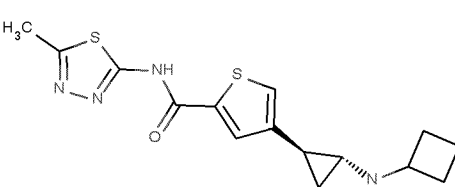
Таблица 1-21

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
110	4-(((1R,2R)-2-(4-(4,4-дифторциклогексил)карбамоил)-2-тиенил)циклопропил)амино)метил)-бензойная кислота		HCl	435,0
111	5-((1R,2R)-2-((5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид		2HCl	398,0
112	5-((1R,2R)-2-((циклобутилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	335,1
113	5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		L-малат	321,2
114	5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		сукцинат	321,2

115	5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил) амино)циклопропил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4- ил)тиофен-3-карбоксамид		фумарат	321, 1
-----	--	--	---------	-----------

[0518]

Таблица 1-22

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
116	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-N-(5- метил-1,3,4- тиадиазол-2- ил)тиофен-2- карбоксамид		H ₃ PO ₄	335,1
117	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-N-(5- метил-1,3,4- тиадиазол-2- ил)тиофен-2- карбоксамид		сукцинат	335,1
118	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-N-(5- метил-1,3,4- тиадиазол-2- ил)тиофен-2- карбоксамид		H ₂ SO ₄	335,1
119	4-((1S,2R)-2-((циклобутиламино) циклопропил)-N-(5- метил-1,3,4- тиадиазол-2- ил)тиофен-2- карбоксамид			335,0

120	5-((1R,2R)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		321,1
-----	---	--	-------

[0519]

Таблица 1-23

Пр. №	IUPAC название	Структура	Соль	MS
121	4-((1S,2R)-2-((циклобутилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	345,1
122	4-((1S,2R)-2-((циклобутилметил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	349,1
123	4-((1S,2R)-2-(циклобутиламино)-циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид		HCl	331,2
124	4-((1S,2R)-2-аминоциклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид		2HCl	281,1
125	5-((1S,2S)-2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид		HCl	321,2

[0520]

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.

[0521]

Пример А1

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А2

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А3

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А4

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А5

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-циклопентилтиофен-2-карбоксамид

Пример А6

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А7

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А8

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример А9

4-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример A10

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

[0522]

Пример A11

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-метил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A12

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A13

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A14

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A15

N-циклопентил-4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A16

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1- (2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A17

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1,2-оксазол-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A18

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3-метил-1,2-оксазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A19

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A20

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (оксетан-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

[0523]

Пример A21

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3, 3-дифторциклобутил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A22

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A23

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-2-тиенил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A24

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (пиридин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A25

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (2-метил-1, 3-оксазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A26

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5- (трифторметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A27

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3-метилоксетан-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A28

N-циклопропил-4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A29

N-циклопентил-4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A30

N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

[0524]

Пример A31

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример A32

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1H-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А33

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А34

N-циклопентил-4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А35

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А36

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(1-(2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А37

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А38

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А39

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А40

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

[0525]

Пример А41

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А42

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А43

N-циклопентил-4- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А44

4- (2- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) -N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А45

N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А46

N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А47

N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) -4- (2- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А48

N- (5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А49

N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А50

N- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

[0526]

Пример А51

N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А52

N-циклопентил-4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А53

N- (4, 4-дифторциклогексил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А54

N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А55

N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А56

N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А57

N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) -4- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А58

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А59

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -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) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

[0527]

Пример А61

N- (4, 4-дифторциклогексил) -4- (2- ((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример А62

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

[0528]

Пример В1

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В2

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В3

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В4

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В5

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N-циклопентил-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В6

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В7

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В8

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В9

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В10

4- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -5-метил-N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

[0529]

Пример В11

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В12

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В13

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В14

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В15

N-циклопентил-4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В16

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В17

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В18

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В19

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В20

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(оксетан-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

[0530]

Пример В21

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В22

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В23

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(5-метил-2-тиенил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В24

4-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил-5-метил-N-(пиридин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В25

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (2-метил-1,3-оксазол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В26

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (5-трифторметил) -1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В27

4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (3-метилоксетан-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В28

N-циклопропил-4- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В29

N-циклопентил-5-метил-4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В30

5-метил-N- (2-метил-1,3-тиазол-5-ил) -4- (2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-2-карбоксамид

[0531]

Пример В31

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример В32

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1H-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В33

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В34

N-циклопентил-4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В35

4- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (4,4-дифторциклогексил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример В36

4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В37

4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В38

4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В39

4-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В40

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

[0532]

Пример В41

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В42

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-5-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В43

N-циклопентил-5-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В44

5-метил-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В46

5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-4-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В47

5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-4-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

[0533]

Пример В51

N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-метил-4-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В52

N-циклопентил-5-метил-4-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

Пример В53

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)тиофен-2-карбоксамид

[0534]

Пример С1

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С2

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С3

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С4

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С5

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-циклопентилтиофен-3-карбоксамид

Пример С6

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С7

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С8

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С9

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С10

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

[0535]

Пример C11

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-метил-1H-пирозол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C12

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1H-пирозол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C13

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1H-пирозол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C14

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1H-пирозол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C15

N-циклопентил-5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C16

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1- (2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C17

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1,2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C18

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3-метил-1,2-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C19

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C20

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (оксетан-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

[0536]

Пример C21

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3, 3-дифторциклобутил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С22

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С23

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-2-тиенил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С24

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (пиридин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С25

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (2-метил-1, 3-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С26

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (5- (трифторметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С27

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3-метилоксетан-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С28

N-циклопропил-5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С29

N-циклопентил-5- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С30

N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) -5- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

[0537]

Пример С31

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С32

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С33

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С34

N-циклопентил-5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С35

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(4,4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С36

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(1-(2,2,2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С37

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С38

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С39

5- (2- ((1-циклопропилпиперидин-4-ил) амино) циклопропил) -N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С40

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -5- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

[0538]

Пример С41

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил) -5- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С42

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил) -5- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С43

N-циклопентил-5- (2- ((тетрагидро-2H-пиран-4-илметил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример С44

5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С45

N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С46

N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С47

N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С48

N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С49

N-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С50

N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

[0539]

Пример С51

N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С52

N-циклопентил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С53

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример С54

N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) -5- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C55

N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) -5- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C56

N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) -5- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример C57

N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) -5- (2- ((1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) амино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

[0540]

Пример D1

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1H-пиразол-4-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D2

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1-этил-1H-пиразол-4-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D3

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1H-пиразол-5-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D4

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -2-метил-N- (тетрагидро-2H-пиран-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D5

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N-циклопентил-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D6

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D7

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -2-метил-N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D8

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -2-метил-N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D9

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -2-метил-N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D10

5- (2- (циклобутиламино) циклопропил) -2-метил-N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

[0541]

Пример D11

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (1-метил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D12

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D13

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D14

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (1, 3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D15

N-циклопентил-5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D16

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (1- (2, 2, 2-трифторэтил) пиперидин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D17

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D18

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (3-метил-1, 2-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D19

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (2-метил-1, 3-тиазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D20

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (оксетан-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

[0542]

Пример D21

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -N- (3, 3-дифторциклобутил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D22

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (5-метил-1, 3, 4-оксадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D23

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (5-метил-2-тиенил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D24

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (пиридин-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D25

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (2-метил-1, 3-оксазол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D26

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (5- (трифторметил) -1, 3, 4-тиадиазол-2-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D27

5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (3-метилоксетан-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D28

N-циклопропил-5- (2- ((циклопропилметил) амино) циклопропил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D29

N-циклопентил-2-метил-5- (2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) циклопропил) тиофен-3-карбоксамид

Пример D30

2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

[0543]

Пример D31

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D32

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D33

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D34

N-циклопентил-5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D35

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D36

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D37

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D38

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D39

5-(2-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)амино)циклопропил)-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)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

[0544]

Пример D41

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D42

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D43

N-циклопентил-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D44

2-метил-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)-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-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D46

2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D47

2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)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)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D49

2-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D50

N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-метил-5-(2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

[0545]

Пример D51

N-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D52

N-циклопентил-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D53

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)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)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D57

2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D58

5-(2-(циклобутиламино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D59

5-(2-((циклопропилметил)амино)циклопропил)-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)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

[0546]

Пример D61

5-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример D62

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D63

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино)циклопропил)тиофен-3-карбоксамид

Пример D64

5-(2-(циклопропилметил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

[0547]

Пример E1

4-(2-(3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E2

4-(2-(3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E3

5-(2-(3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E4

5-(2-(3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E5

4-(2-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E6

4-(2-(4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E7

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E8

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E9

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E10

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид

[0548]

Пример E11

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E12

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E13

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E14

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E15

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E16

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E17

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E18

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E19

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E20

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

[0549]

Пример E21

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E22

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E23

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E24

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E25

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E26

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E27

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E28

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E29

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E30

4- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

[0550]

Пример E31

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E32

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E33

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример E34

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E35

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E36

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E37

4- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример E38

4- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E39

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E40

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (1,3-диметил-1Н-пиразол-5-ил) тиофен-3-карбоксамид

[0551]

Пример E41

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) тиофен-2-карбоксамид

Пример E42

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E43

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E44

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E45

4- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) тиофен-2-карбоксамид

Пример E46

4- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -5-метилтиофен-2-карбоксамид

Пример E47

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) -2-метилтиофен-3-карбоксамид

Пример E48

5- (2- ((4-аминоциклогексил) амино) циклопропил) -N- (4, 4-дифторциклогексил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E49

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

Пример E50

4- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -5-метил-N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-2-карбоксамид

[0552]

Пример E51

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -2-метил-N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E52

5- (2- ((3-аминоциклобутил) амино) циклопропил) -N- (5-метил-1, 2-оксазол-3-ил) тиофен-3-карбоксамид

Пример E53

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E54

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E55

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E56

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E57

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E58

4-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E59

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E60

5-(2-((3-аминоциклобутил)амино)циклопропил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

[0553]

Пример E61

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E62

4-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E63

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E64

5-(2-((4-аминоциклогексил)амино)циклопропил)-N-(2-метил-1,3-тиазол-5-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E65

4-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E66

4-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E67

5-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E68

5-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E69

4-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

Пример E70

4-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-5-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-2-карбоксамид

[0554]

Пример E71

5-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-2-метил-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

Пример E72

5-(2-((4,4-дифторциклогексил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид

[0555]

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-меченного 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 использованием pGEX6P1 (GE Healthcare) в качестве матрицы, двух праймеров

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'

[SEQ ID NO: 1]

GST-Tv-R1:

5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTTCG-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 минуты начинали ПЦР с 35 повторами реакций при 98°C в течение 10 секунд, при 65°C в течение 5 секунд и при 72°C в течение 25 секунд, с последующей реакцией при 72°C в течение 1 минуты. Затем ПЦР осуществляли с использованием полученного ПЦР продукта в качестве матрицы, двух праймеров

GST-Sw-F:

5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-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 минуты начинали ПЦР с 25 повторами реакций при 98°C в течение 10 секунд, при 65°C в течение 5 секунд и при 72°C в

течение 25 секунд, с последующей реакцией при 72°C в течение 1 минуты. 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.

[0556]

(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'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'

[SEQ ID NO: 4]

hLSD1-St-NotI-R:

5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'

[SEQ ID NO: 5]

и Pyrobest ДНК-полимеразы (Takara Bio Inc.). Смешивали матричную ДНК 0,5 мкл, буфер для Pyrobest ДНК-полимеразы 5 мкл, 2,5 мМ раствор dNTP 4 мкл, 10 мкМ раствор праймера, каждый 2,5 мкл, Pyrobest ДНК-полимеразу 0,5 мкл и стерилизованную дистиллированную воду 35 мкл. После взаимодействия при 98°C в течение 1 минуты начинали ПЦР с 35 повторами реакций при 98°C в течение 10 секунд, при 68°C в течение 5 секунд и при 72°C в течение 2,5 минут, с последующей реакцией при 72°C в течение 1 минуты. 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 Nhe I и Not I (Takara Bio Inc.) и встраивали в Nhe I/Not I сайт pкДНК3,1(+) (Invitrogen) для конструирования экспрессирующей плазмиды pсDNA3.1/hLSD1.

[0557]

(3) Конструирование экспрессирующей плазмиды для человеческого LSD1(172-833) в *Escherichia coli*

Плазмиду для экспрессии человеческого LSD1(172-833) в *Escherichia coli* конструировали методом ПЦР с использованием pсDNA3.1/hLSD1 в качестве матрицы, двух праймеров

hLSD1-172aa-Bgl2-F:

5'-АТААТААГАТСТТССГГТГТГГАГГГССААААСТТ-3'

[SEQ ID NO: 6]

hLSD1-833aa-St-NotI-R:

5'-АТААТААГАТСТТССГГТГТГГАГГГССААААСТТ-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 дистиллированную воду 21 мкл. После взаимодействия при 98°C в течение 1 минуты начинали ПЦР с 25 повторами реакций при 98°C в течение 10 секунд и при 68°C в течение 8 секунд, с последующей реакцией при 72°C в течение 1 минуты. 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 Bgl II и Not I (Takara Bio Inc.) и встраивали в Bam HI/Not I сайт pGEX7V1 для конструирования экспрессирующей плазмиды pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833).

[0558]

(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 ампициллина 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-тиогалактопиранозид), имеющий конечную концентрацию 0,5 мМ, для индукции экспрессии и клетки культивировали еще в течение 14 часов. Культуральную среду центрифугировали при 6000 г в течение 15 минут и выделяли осажденные центрифугированием *Escherichia coli*.

[0559]

Осажденные центрифугированием *Escherichia coli* для 12 л культуральной среды суспендировали в 1000 мл PBS (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.), 0,15 М 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 Branson суспензию разрушали ультразвуком в течение 3 минут и центрифугировали при 33000 г в течение 60 минут и выделяли супернатант. Супернатант наносили на две GStrap 4В 5 мл колонки (GE Healthcare), предварительно обработанные 0,1 М Трис (pH 8,0), 0,15 М 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 рг 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 к примерно 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 часов 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 4В 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 (NWC0 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 К.К.), используя бычий сывороточный альбумин в качестве стандарта.

[0560]

(5) Измерение ингибирующего действия в отношении LSD1

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (50 мМ Трис-НСl (рН 8,0), 0,1% BSA, 1 мМ DTT), содержащему LSD1 фермент, и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 60 минут. Добавляли раствор биотин-гистон Н3 монометилированного К4 пептида (NH₂-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Биотин)-CONH₂) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 5 минут добавляли раствор 2-PCPA для остановки реакции. Затем добавляли раствор для детекции (800 мМ фторида калия, 0,1% BSA), содержащий европий-меченное антигистон Н3 антитело (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) и Стрептавидин-XL665 (Cisbio), и смесь оставляли выстаиваться в течение 60 минут. 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.

процент ингибирования (%) = $(1 - (\text{имп. испытываемого соединения} - \text{холостой раствор}) / (\text{контроль} - \text{холостой раствор})) \times 100$

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 Таблице 2.

[0561]

Экспериментальный Пример 2

(1) Измерение ингибирующего действия в отношении MAO-A

Для определения ингибирующего действия в отношении MAO-A, описанного ниже, следовали протоколу MAO-Glo (зарегистрированная торговая марка) Анализа от Promega KK.

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5% глицерина), содержащему MAO-A фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли MAO субстрат (Promega KK) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 60 минут добавляли люциферинный реагент для детекции (Promega KK) для остановки реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 20 минут при перемешивании измеряли люминесценцию при помощи Envision (PerkinElmer). Процент (%) ингибирования MAO-A испытываемым соединением рассчитывали по следующей формуле.

процент ингибирования (%) = $(1 - (\text{имп. испытываемого соединения} - \text{холостой раствор}) / (\text{контроль} - \text{холостой раствор})) \times 100$

Импульсы от реакционной смеси MAO-A фермента в условиях без добавления соединения указаны как контроль, и импульсы в условиях без добавления соединения и без добавления MAO-A фермента указаны как холостой раствор. Концентрация, необходимая для достижения 50% ингибирования, указывается как значение IC₅₀. Результаты показаны в Таблице 2.

[0562]

(2) Измерение ингибирующего действия в отношении MAO-B

Для определения ингибирующего действия в отношении MAO-B, описанного ниже, следовали протоколу MAO-Glo (зарегистрированная торговая марка) Анализа от Promega KK.

Испытываемое соединение, растворенное в ДМСО, добавляли к реакционному раствору (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5% глицерина, 10% ДМСО), содержащему MAO-B фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), и смесь подвергали взаимодействию при комнатной температуре в

течение 15 минут. Добавляли MAO субстрат (Promega KK) для запуска реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 60 минут добавляли люциферинный реагент для детекции (Promega KK) (50 мкл) для остановки реакции. После взаимодействия при комнатной температуре в течение 20 минут при перемешивании измеряли люминесценцию при помощи Envision (PerkinElmer). Процент (%) ингибирования MAO-B испытываемым соединением рассчитывали по следующей формуле.

процент ингибирования (%) = $(1 - (\text{имп. испытываемого соединения} - \text{холостой раствор}) / (\text{контроль} - \text{холостой раствор})) \times 100$

Импульсы от реакционной смеси MAO-B фермента в условиях без добавления соединения указаны как контроль, и импульсы в условиях без добавления соединения и без добавления MAO-B фермента указаны как холостой раствор. Концентрация, необходимая для достижения 50% ингибирования, указывается как значение IC₅₀. Результаты показаны в Таблице 2.

[0563]

Таблица 2-1

Пример №	LSD1 Значение IC ₅₀ (мкМ)	MAO-A Значение IC ₅₀ (мкМ)	MAO-B 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

[0564]

Таблица 2-2

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-B 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

[0565]

Таблица 2-3

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-B 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

[0566]

Таблица 2-4

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-B 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

[0567]

Таблица 2-5

Пример №	LSD1 IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значение (мкМ)	MAO-B 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

[0568]

Как показано в Таблице 2, соединение по настоящему изобретению обладает превосходной ингибиторной активностью в отношении LSD1. Кроме того, ингибиторная активность соединения по настоящему изобретению в отношении MAO-A и в отношении MAO-B

является низкой, и соединение по настоящему изобретению обладает селективной ингибиторной активностью в отношении LSD1.

[0569]

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-лизинем 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-глутамин (Lonza, #B76053), 100 Ед./мл пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина (Lonza, #17-602E) и 20 мкг/мл гентамицин сульфата (Lonza, #17-519Z), в течение 10 дней.

[0570]

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 минут. К осадку добавляли лизирующий буфер (500 мкл) и клетки лизировали путем инкубации в течение 30 минут на льду. Затем суспензию центрифугировали при 2400 g, 4°C в течение 10 минут, 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 (pH 7,6), 1,2

М сахарозы, 0,5 мМ DTT, ингибитор протеазы (Roche, #4693132)] (500 мкл) и суспензию центрифугировали при 10000 g, 4°C в течение 10 минут. Супернатант удаляли и полученный в результате центрифугирования осадок супендировали в расщепляющем буфере (120 мкл) и преинкубировали при 37°C в течение 5 минут. Добавляли коктейль для фрагментации и смесь инкубировали при 37°C в течение 20 минут. Добавляли 0,5 М ЭДТА (2,4 мкл) и смесь инкубировали в течение 10 минут на льду и центрифугировали при 18000 об/мин, 4°C в течение 10 минут. Собирали супернатант как хроматиновую фракцию и подвергали иммунопреципитации.

[0571]

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'-TGATCTTTTCCCTGCTGTCA-3' (SEQ ID NO: 8), обратного праймера: 5'-TCCCATGAGTAATCCAGAACG-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 Таблице 3.

[0572]

Таблица 3

Пример №	Индукция Gad1 H3K4me2 (%)
	10 мкМ

102	153
82	115
123	143
99	146
97	184
71	182
118	233

[0573]

Из результатов, представленных в Таблице 3, ясно видно, что соединение по настоящему изобретению обладает эффектом индукции H3K4 метилирования.

[0574]

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 мг/кг, 10 мг/кг 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 Таблице 4.

[0575]

Таблица 4-1

Пример №	Лейкоциты (10 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	-	-

[0576]

Таблица 4-2

При- мер №	Эритроциты (10 ⁴ 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	-	-

[0577]

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	-	-

[0578]

Из результатов, представленных в Таблице 4, ясно видно, что соединение по настоящему изобретению уменьшает влияние на количество лейкоцитов, количество эритроцитов и количество тромбоцитов.

[0579]

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 часа или 1 час 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 Таблице 5.

[0580]

Таблица 5

Пример №	время после введения (час)	Концентрация (мкг/мл или мкг/г)				Отношение (гиппокамп/плазма)	
		Плазма		Гиппокамп		Средн.	Ст. откл.
		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

[0581]

Как показано в Таблице 5, была подтверждена дистрибуция в гиппокампе для всех соединений по настоящему изобретению.

[0582]

Пример состава 1

Лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, можно получить, например, в соответствии со следующим способом формулирования.

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.

[0583]

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

[0584]

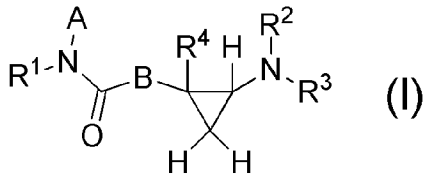
Соединение по настоящему изобретению обладает превосходным ингибирующим действием в отношении LSD1 и является полезным в качестве лекарственного средства, такого как средство для профилактики или лечения рака, шизофрении, расстройства развития, в частности, заболеваний с интеллектуальным нарушением (например, 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-паллидо-льжисовой атрофии) и болезни Гентингтона (хореи Гентингтона)), эпилепсии (например, синдрома Драве) или лекарственной зависимости и т.п.

[0585]

Настоящая заявка основана на патентной заявке № 2014-82057, поданной в Японии, полное содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой



где

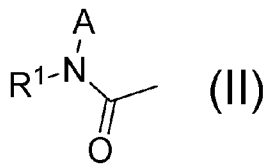
А представляет собой необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенную углеводородную группу;

В представляет собой кольцо, выбранное из

(1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла, необязательно конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом, и

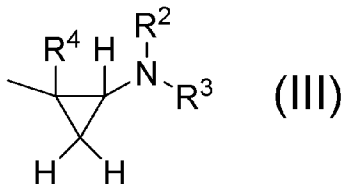
(2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

где кольцо, представленное как В, необязательно является замещенным и связывается, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, с группой, представленной формулой



, и

группой, представленной формулой



;

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , каждый независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенную углеводородную группу или необязательно замещенную гетероциклическую группу;

А и R^1 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы; и

R^2 и R^3 необязательно связаны друг с другом с образованием, вместе со смежным атомом азота, необязательно замещенной циклической группы,

или его соль.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой

- (1) необязательно замещенную гетероциклическую группу или
 - (2) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу,
- или его соль.

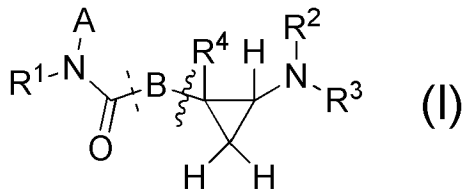
3. Соединение по п.1, где В представляет собой кольцо, выбранное из

- (1) 5- или 6-членного ароматического гетероцикла и
- (2) бензольного кольца, конденсированного с необязательно замещенным 5- или 6-членным кольцом,

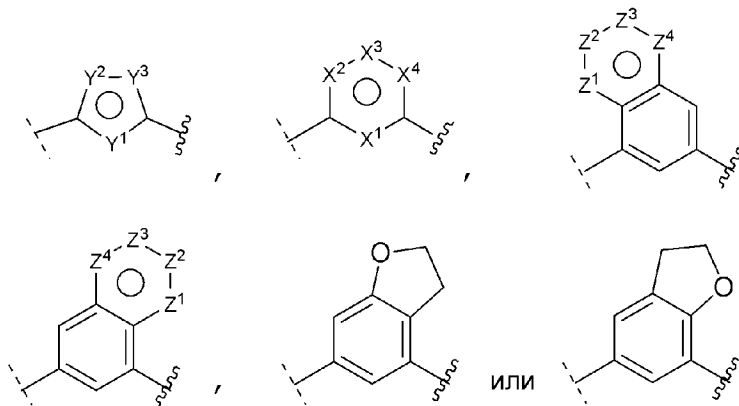
где кольцо, представленное как В, необязательно является замещенным и связывается, через два смежных атома углерода с одним атомом в промежуточном положении между ними, с группой, представленной формулой (II), и группой, представленной формулой (III),

или его соль.

4. Соединение по п.1, где в формуле



В представляет собой кольцо, выбранное из



где

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом азота;

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы;

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы; и

Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота, при этом кольцо необязательно является замещенным, или его соль.

5. Соединение по п.1, где R^1 , R^2 и R^4 , каждый независимо, представляют собой атом водорода или необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу,

или его соль.

6. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой

(1) атом водорода,

(2) необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу,

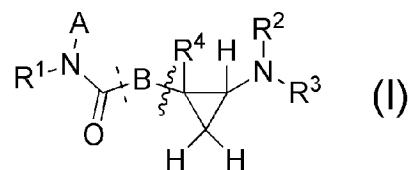
(3) необязательно замещенную C_{3-10} циклоалкильную группу

или

(4) необязательно замещенную гетероциклическую группу,

или его соль.

7. Соединение по п.1, где в формуле

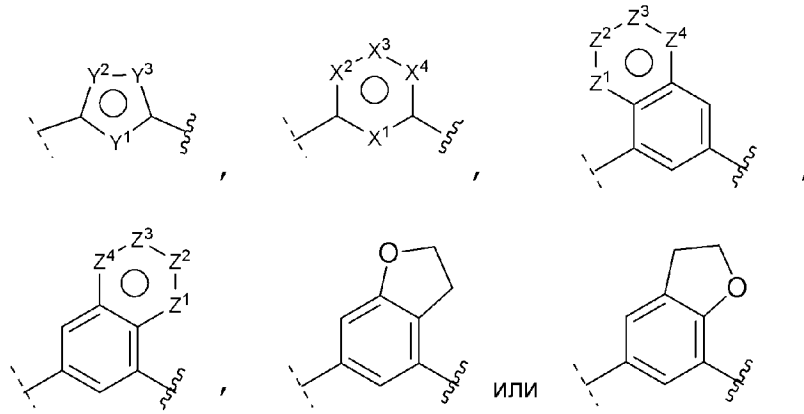


A представляет собой

(1) (i) 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или (ii) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами), необязательно замещенной атомом (атомами) галогена, или

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

B представляет собой кольцо, выбранное из



где

X^1 , X^2 , X^3 и X^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота;

по меньшей мере один из X^1 , X^2 , X^3 и X^4 представляет собой атом азота;

Y^1 , Y^2 и Y^3 , каждый независимо, представляют собой атом углерода, атом азота, атом кислорода или атом серы;

по меньшей мере один из Y^1 , Y^2 и Y^3 представляет собой атом азота, атом кислорода или атом серы; и

Z^1 , Z^2 , Z^3 и Z^4 , каждый независимо, представляют собой атом углерода или атом азота, при этом кольцо необязательно является замещенным C_{1-6} алкильной группой (группами);

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 (заместителями), выбранным из

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(c) 4-6-членной неароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой (группами), необязательно замещенной заместителем (заместителями), выбранным из карбоксигруппы и C_{6-14} арильной группы, необязательно замещенной карбоксигруппой (группами), и

(d) 5- или 6-членной ароматической гетероциклической группы, необязательно замещенной аминогруппой (группами),

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

(4) 4-6-членную неароматическую гетероциклическую группу, необязательно замещенную заместителем (заместителями), выбранными из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(d) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

8. Соединение по п.1, где А представляет собой

(1) пиперидинильную группу, изоксазолильную группу, пиразолильную группу, тиадиазолильную группу, тиазолильную группу, тетрагидропиранильную группу, оксетанильную группу, оксадиазолильную группу, тиенильную группу, пиридинильную группу или оксазолильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами), необязательно замещенной атомом (атомами) галогена, или

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

В представляет собой кольцо, выбранное из

тиофена, тиазола, пиразола, пиридина, нафталина и 2,3-дигидробензофурана, при этом указанное кольцо необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой (группами);

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 (заместителями), выбранным из

(a) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

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

(d) оксадиазолильной группы, необязательно замещенной аминогруппой,

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

(4) тетрагидропиранильную группу или пиперидинильную группу, каждая из которых необязательно замещена заместителем (заместителями), выбранным из

(a) C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена,

(b) C_{3-10} циклоалкильной группы,

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

(d) C_{3-10} циклоалкилкарбонильной группы; и

R^4 представляет собой атом водорода,

или его соль.

9. Соединение по п.1, где А представляет собой

(1) пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами), или

(2) циклогексильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) галогена;

В представляет собой

тиофеновое кольцо, которое необязательно является замещенным C_{1-6} алкильной группой (группами);

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой циклопропилметильную группу, тетрагидропиранилметильную группу, циклобутилметильную группу, циклобутильную группу или тетрагидропиранильную группу; и

R^4 представляет собой атом водорода, или его соль.

10. Соединение по п.1, где А представляет собой пиразолильную группу, тиadiaзолильную группу или тетрагидропиранильную группу, каждая из которых необязательно замещена C_{1-6} алкильной группой (группами),

В представляет собой

тиофеновое кольцо, которое необязательно замещено C_{1-6} алкильной группой (группами);

R^1 представляет собой атом водорода;

R^2 представляет собой атом водорода;

R^3 представляет собой циклопропилметильную группу или циклобутильную группу; и

R^4 представляет собой атом водорода, или его соль.

11. 5-((1R,2R)-2-(Циклопропилметил)амино)циклопропил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)тиофен-3-карбоксамид или его соль.

12. 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-N-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)тиофен-2-карбоксамид или его соль.

13. 4-((1S,2R)-2-(Циклобутиламино)циклопропил)-5-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)тиофен-2-карбоксамид или его соль.

14. Лекарственное средство, содержащее соединение по п.1 или его соль.

15. Лекарственное средство по п.14, которое является ингибитором LSD1.

16. Лекарственное средство по п.14, которое представляет собой профилактическое или терапевтическое средство от шизофрении, расстройств развития, расстройств аутистического спектра, синдрома Ретта, синдрома Дауна, синдрома Кабуки, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Клиффа, нейрофиброматоза 1 типа, синдрома Нунан, туберозного склероза, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, спиноцеребеллярной

дегенерации, болезни Гентингтона, эпилепсии или лекарственной зависимости.

17. Соединение по п.1 или его соль для применения 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.

18. Способ ингибирования LSD1 у млекопитающего, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1 или его соли.

19. 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 соли.

20. Применение соединения по п.1 или его 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.

По доверенности