



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122205** (13) **C2**
(51) МПК

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)

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

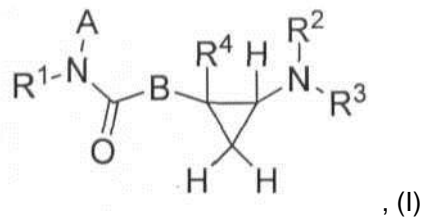
(21) Номер заявки: **а 2016 11450**
(22) Дата подання заявки: **09.04.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **13.10.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **2014-082057**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **11.04.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **JP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.04.2017, Бюл.№ 7**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **12.10.2020, Бюл.№ 19**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/JP2015/061651, 09.04.2015**
(72) Винахідник(и):
Мацумото Шигеміцу (JP),
Хатторі Ясуші (JP),
Тойофуку Масаші (JP),
Морімото Шіндзі (JP),
Дайні Масакі (JP),
Коджіма Такуто (JP),
Каку Томохіро (JP),
Іто Міцухіро (JP)

(73) Володілець (володільці):
ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД,
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5410045, Japan (JP)
(74) Представник:
Шамріна Олена Олексіївна, реєстр. №141
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
WO 2014/058071 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]), 17.04.2014
WO 2010/143582 A1 (UNIV NAGOYA CITY [JP]; EDUCATIONAL CORP KANSAI BUNRI SOUGOUGAKUEN [JP]), 16.12.2010
WO 2013/022047 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL [JP]; TOMITA NAOKI [JP]; KAJII SHIGEO [JP]), 14.02.2013
WO 2012/135113 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; JOHNSON NEIL W. [US]; KASPAREC JIRI [US]), 04.10.2012
WO 2012/013727 A1 (ORYZON GENOMICS SA [ES]; FYFE MATTHEW COLIN THOR [ES]; ORTEGA MUNOZ), 02.02.2012
US 2012/004262 A1 (GUIBOURT NATHALIE [ES]; ET AL.), 05.01.2012
GOODEN D. M. ET AL., "Facile synthesis of substituted trans-2-arylcyclopropylamine inhibitors of the human histone demethylase LSD1 and monoamine oxidases A and B", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 18, no. 10, 15.052008, pages 3047 - 3051

UA 122205 C2

(54) СПОЛУКА ЦИКЛОПРОПАНАМІНУ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Представлений винахід передбачає сполуку, яка має інгібуючу дію щодо лізин-специфічної деметилази-1, та є корисною як лікарський засіб, такий як профілактичний або терапевтичний агент для лікування шизофренії, порушень розвитку, зокрема, захворювань, пов'язаних з інтелектуальним порушенням (таких, як розлади аутистичного спектра, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабукі, синдром ламкої Х, синдром Кліфстра, нейрофіброматоз типу 1, синдром Нунан, туберозний склероз), нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спіноцеребелярної дегенерації (наприклад, дентато-рубро-палідо-люїсової атрофії) та хвороби Хантінгтона), епілепсії (наприклад, синдрому Дравета) або залежності від лікарського засобу та подібного. Сполука, представлена формулою



в якій кожен символ є таким, як визначено в представленому описі, або її сіль.

Галузь винаходу

Явлений винахід стосується циклопропанамінової сполуки, яка має інгібіторну дію щодо лізин-специфічної деметилази-1 (іноді скорочують як LSD1 в представленому описі), та використовується як лікарський засіб, такий як профілактичний або терапевтичний агент для лікування раку, шизофренії, порушень розвитку, зокрема, захворювань, які мають інтелектуальне порушення (наприклад, розлади аутистичного спектру, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабукі, синдром ламкої Х, синдром Кліфстра, нейрофіброматоз типу 1, синдром Нунан, туберозний склероз), нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, спиноцеребеллярної дегенерації (наприклад, дентато-рубро-палідо-л्यूїсової атрофії) та хвороби Хантінгтона), епілепсії (наприклад, синдрому Дравета) або залежності від лікарського засобу, тощо.

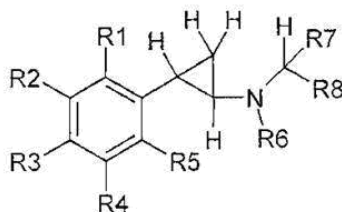
(Передумови створення винаходу)

LSD1 являє собою фермент деметилювання гістона, каталізує реакцію деметилювання монометильованого продукту та деметильованого продукту залишку 4-лізину гістону H3 (H3K4me1/2), та утворює формальдегід як побічний продукт. Крім того, LSD1 утворює комплекс з флавінаденіндинуклеотидом (FAD), який є видом коензиму, та FAD сприяє окисненню залишку лізину за допомогою ферментів як окисно-відновного медіатора.

Коли сполука, яка має LSD1 інгібуючу активність, застосовується до нейрональних клітин, метилювання гістону H3, особливо метилювання H3K4, навколо промотора гена GAD1, підвищується за рахунок інгібуння активності деметилювання гістону LSD1 (Експериментальний приклад 3, як буде зазначено пізніше). Існує багато публікацій з аналізом взаємозв'язку між рівнем експресії генів та статусом метилювання гістону H3K4, які роблять висновок, що сприяння метилюванню гістона H3K4 в промоторі гена призводить до активованої транскрипції гена (Becker, Nature 2006, 442: 31-32; Ruthenburg et al., Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007, 8: 983-994). Таким чином, передбачається, що введення сполуки, яка має інгібуючу активність LSD1, накопичує метилювання гістону H3K4 в нейронах в головному мозку, що, своєю чергою, призводить до експресії GAD1 мПНК в головному мозку. Широко відомо, що індукція експресії GAD1 мПНК в мозку є ефективною для лікування захворювань центральної нервової системи. Наприклад, внутрішньомозкова ін'єкція вектора експресії генів GAD1 для пацієнтів з хворобою Паркінсона, як відомо, індукує експресію GAD1 мПНК та покращує симптоми у пацієнтів з хворобою Паркінсона (LeWitt et al. Lancet Neurol. 2011, 10: 309-319; Carlson, Physiology of Behavior 11th edition 2013). Виходячи з викладеного вище, вважається, що введення інгібітора LSD1 збільшує метилювання гістонів H3K4 та призводить до збільшення рівня експресії GAD1 в головному мозку, яке може бути ефективним для лікування захворювань центральної нервової системи.

З іншого боку, LSD1 також каталізує реакцію деметилювання метильованого продукту 9-го залишку лізину гістона H3 (H3K9me). Зменшення метилювання H3K9 в тваринних моделях деяких захворювань, наприклад, в тваринних моделях кокаїнової залежності та синдрому Кліфстра повідомлялося (Science 8 Jan. 2010, 327, 213-216, Genes Dev. Apr. 2005, 19, 815-826). Зменшення метилювання H3K9, як відомо, викликає ненормально посилену експресію деяких генів. Таким чином, передбачається, що введення сполуки, яка має інгібуючу активність LSD1 прискорює метилювання гістону H3K9 в нейронах у головному мозку, що, своєю чергою, зменшує експресію генів, які ненормально експресуються в головному мозку. Виходячи з викладеного вище, вважається, що інгібітор LSD1 є, можливо, ефективним в лікуванні деяких захворювань, при зниженні метильованих H3K9.

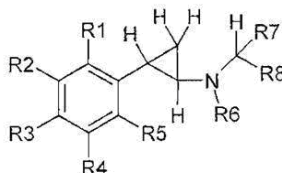
WO 2010/084160 (патентний документ 1) розкриває сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



Формула I,

в якій R1-R5 являють собою H, галоген тощо; R6 являє собою H або алкіл; R7 являє собою H, алкіл або циклоалкіл; R8 являє собою -L-гетероцикліл або -L-арил, де L являє собою $-(CH_2)_n$, $-(CH_2)_nO$, $-(CH_2)_nS$, та n дорівнює 0, 1, 2 або 3.

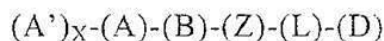
WO 2010/043721 (патентний документ 2) розкриває сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



Формула I,

в якій R1-R5 являють собою H, галоген тощо; R6 являє собою H або алкіл; R7 являє собою H, алкіл або циклоалкіл; R8 являє собою -C(=O)NRxRy або -C(=O)Rz, де Rx та Ry кожен незалежно являють собою H, алкіл тощо, та Rz являє собою H, алкокси тощо.

WO 2011/035941 (патентний документ 3) розкриває сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль як інгібітор LSD1:



I

в якій (A'') являє собою арил, арилалкокси, гетероцикліл тощо; (A) являє собою гетероарил або арил; X дорівнює 0, 1, 2 або 3; (B) являє собою циклопропільне кільце; (Z) являє собою -NH-; (L) являє собою -CH₂CH₂- тощо; (D) являє собою -N(-R1)-R2, -O-R3 або -S-R3, де R1 та R2 кожен незалежно являють собою H, алкіл тощо; та R3 являє собою H, алкіл тощо.

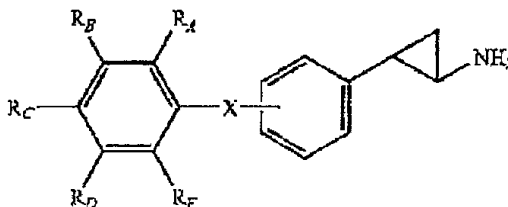
WO 2011/042217 (патентний документ 4) розкриває сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль, як інгібітор LSD1:



(I)

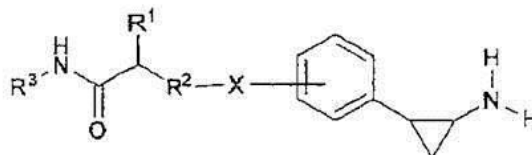
в якій (A'') являє собою арил, арилалкокси, арилалкіл, гетероцикліл тощо; (A) являє собою гетероарил або арил; X дорівнює 0, 1, 2 або 3; (B) являє собою циклопропільне кільце; (Z) являє собою -NH-; (L) являє собою -(CH₂)_mCR₁R₂-, де m дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6; та R1 та R2 кожен незалежно являють собою H або C1-6 алкіл.

US 2010/0324147 (патентний документ 5) розкриває сполуку наступної формули або її сіль, як інгібітор LSD1:

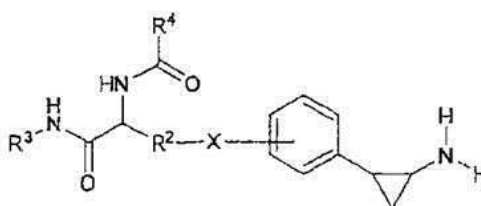


в якій X являє собою зв'язок, O, S або NH; та RA, RB, RC, RD та RE кожен незалежно являють собою H, C1-7 алкіл тощо.

WO 2010/143582 (патентний документ 6) розкриває сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль, як інгібітор LSD1:



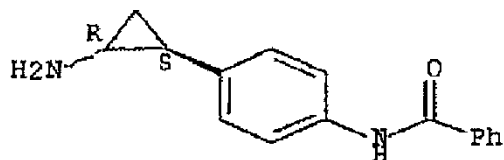
(I)



(II)

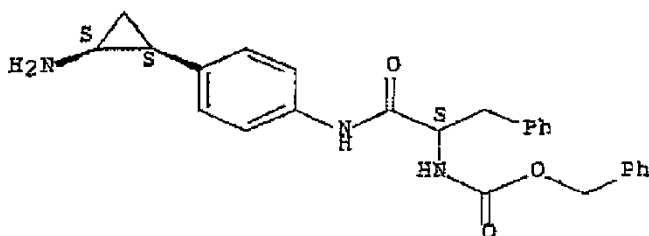
в якій R^1 являє собою H, алкільну групу, яка необов'язково має замісник, приєднаний до нього, тощо; R^2 являє собою алкіленову групу, яка необов'язково має замісник, приєднаний до нього; R^3 являє собою алкільну групу, яка необов'язково має замісник, приєднаний до нього, тощо; R^4 являє собою алкільну групу, яка необов'язково має замісник, приєднаний до неї, фенільну групу, яка необов'язково має замісник, приєднаний до неї, тощо; та X являє собою O, NH_2 , $NHCO$, $CONH$, S або CH_2 .

J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833 (непатентний документ 1) розкриває сполуки наступних формул як інгібітор LSD 1/2:

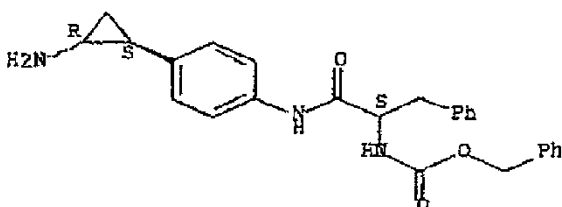


• HCl

(13b)



(15e)



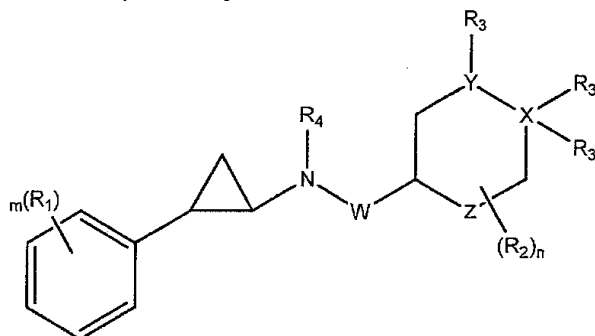
• HCl

(14e)

WO 2012/156531 (патентний документ 7) розкриває застосування інгібітора LSD1 для профілактики або лікування запальних захворювань.

WO 2012/156537 (патентний документ 8) розкриває застосування інгібітора LSD1 для профілактики або лікування тромбозу, утворення тромбу або захворювання системи кровообігу.

WO 2012/135113 (патентний документ 9) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її фармацевтично прийнятну сіль:



в якій

R₁ вибирають з групи, яка складається з C₁₋₆ алкілу, -NSO₂Me, -NSO₂Ph, арилалкокси, C₃₋₇ циклоалкілу, -NC(O)Ra, 1-метил-1H-піразол-4-ілу, гідрокси, C₁₋₄ алкокси, галогену, аміду, аміно, заміщеного аміно та -C(O)ORa;

5 R₂ являє собою H або COOH;

кожен R₃ незалежно вибирають з групи, яка складається з арилу, гетероарилу, H, C₁₋₆ алкілу, -SO₂Ra, -NC(O)Ra, -CH₂C(O)ORa, -C(O)ORa, -C(O)Ra, -C(O)NRaRb, заміщеного аміно, аміно, сечовини, аміду, сульфонамід, арилалкілу та гетероарилалкілу;

10 кожен Ra незалежно являє собою H, феніл, фенілметил, 3,5-диметилізоксазол-4-іл, 1,2-диметил-1H-імідазол-4-іл, C₃₋₇ циклоалкіл, C₁₋₆ алкіл, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₃ алкіламіно або -NHPh;

Rb являє собою H або C₁₋₃ алкіл, або коли приєднані до одного й того ж атому, Ra та Rb разом утворюють 5- або 6-членне гетероциклоалکیلне кільце;

R₄ являє собою C₁₋₄ алкіл, ацил, -C(O)CF₃ або H;

W являє собою -(CH₂)₁₋₄ або -CH(Rc)(CH₂)₀₋₃, де Rc являє собою CN або C₁₋₄ алкіл;

15 Y являє собою N або C;

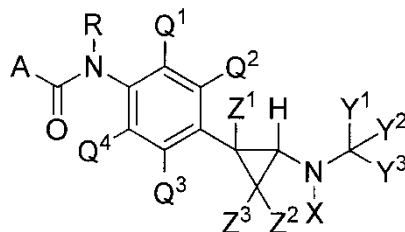
X являє собою N або C;

Z являє собою O або (CH₂)_q, де q дорівнює 0-2, та коли q дорівнює 0, Z являє собою зв'язок; m дорівнює 0-3, n дорівнює 0-3;

за умови, що, коли Z являє собою O, Y являє собою N, та X являє собою C;

20 також за умови, що, коли X являє собою C, щонайменше, одна з R₃ груп, приєднаних до X не являє собою H.

WO 2013/022047 (патентний документ 10) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її сіль.



25 в якій

A являє собою вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и), або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и);

R являє собою атом водню, вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и), або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и); або

30 A та R є необов'язково зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, яке необов'язково має замісник(и);

Q¹, Q², Q³ та Q⁴ кожен незалежно являють собою атом водню або замісник; Q¹ та Q², та Q³ та Q⁴, кожен необов'язково є зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, яке необов'язково має замісник(и);

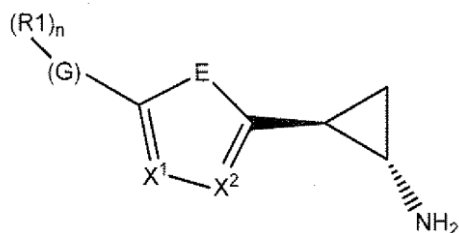
35 X являє собою атом водню, ацильну вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и), або насичену циклічну групу, яка необов'язково має замісник(и);

Y¹, Y² та Y³ кожен незалежно являють собою атом водню, вуглеводневу групу, яка необов'язково має замісник(и), або гетероциклічну групу, яка необов'язково має замісник(и);

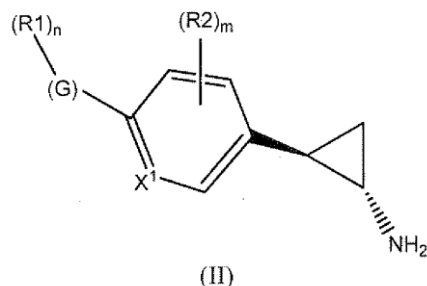
40 X та Y¹, та Y¹ та Y², кожен необов'язково є зв'язаними один з одним, утворюючи кільце, яке необов'язково має замісник(и); та

Z¹, Z² та Z³ кожен незалежно являють собою атом водню або замісник.

WO 2012/013727 (патентний документ 11) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її сіль.

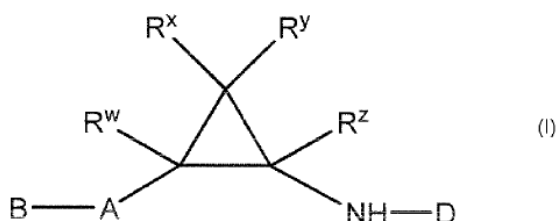


(I)



в якій кожен символ є таким, як визначено в патентному документі 11.

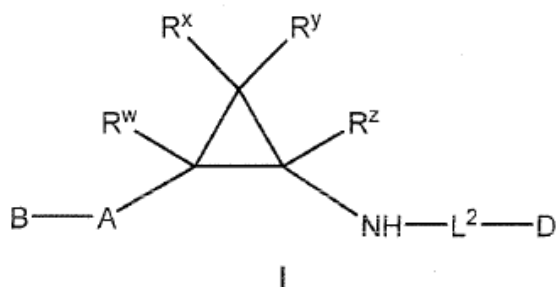
WO 2013/057322 (патентний документ 12) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її сіль.



5

в якій кожен символ є таким, як визначено в патентному документі 12.

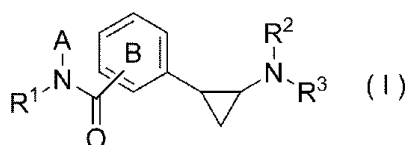
WO 2013/057320 (патентний документ 13) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її сіль.



10

в якій кожен символ є таким, як визначено в патентному документі 13.

WO 2014/058071 (патентний документ 14) розкриває, як інгібітор LSD1, сполуку наступної формули або її сіль.



в якій кожен символ є таким, як визначено в патентному документі 14.

15

The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42): 11254-11262 (непатентний документ 2) розкриває, що в мозку пацієнтів з шизофренією спостерігається зменшення метилування гістону H3K4 та зменшення експресії мРНК Gad1. Крім того, Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209 (непатентний документ 3) розкриває, що шлях метилування H3K4 є глибоко залученим в психічні захворювання, такі як шизофренія тощо.

20

MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311 (непатентний документ 4) розкриває, що LSD1 є компонентом протеїнового комплексу, який регулює транскрипцію бета-глобіну та потенційно є включеним в супресію транскрипції бета-глобіну. Активування транскрипції бета-глобіну, як відомо, використовується в лікуванні серпоподібної-клітинної анемії та бета-таласемії, з чого передбачається, що інгібування LSD1 в результаті призводить до дизінгібування транскрипції бета-глобіну, та забезпечує лікувальний ефект.

25

Перелік документів

патентні документи

патентний документ 1: WO 2010/084160

патентний документ 2: WO 2010/043721

30

патентний документ 3: WO 2011/035941

патентний документ 4: WO 2011/042217
 патентний документ 5: US 2010/0324147
 патентний документ 6: WO 2010/143582
 патентний документ 7: WO 2012/156531
 патентний документ 8: WO 2012/156537
 патентний документ 9: WO 2012/135113
 патентний документ 10: WO 2013/022047
 патентний документ 11: WO 2012/013727
 патентний документ 12: WO 2013/057322
 патентний документ 13: WO 2013/057320
 патентний документ 14: WO 2014/058071

непатентні документи

непатентний документ 1: J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 6827-6833

непатентний документ 2: The Journal of Neuroscience, October 17, 2007, 27(42):11254-11262

непатентний документ 3: Nature Neuroscience, Feb. 2015, 18, 199-209

непатентний документ 4: MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY, Aug. 2011, 31(16), 3298-3311

Суть винаходу

Проблеми, які вирішує винахід

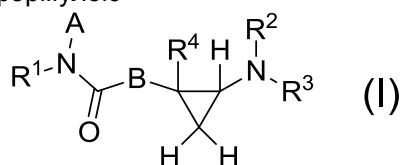
Об'єктом за представленим винаходом передбачаються циклопропанамінова сполука, яка має надзвичайну інгібуючу дію щодо LSD1 та високу селективність щодо LSD1, та є використовуваною як лікарський засіб, такий як профілактичний або терапевтичний агент щодо лікування раку, шизофренії, порушень розвитку, зокрема, захворювань, які мають інтелектуальне порушення (наприклад, розладів аутистичного спектру, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу), нейродегенеративних захворювань (наприклад, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спиноцеребеллярної дегенерації (наприклад, дентато-рубро-палідо-л्यूїсової атрофії) та хвороби Хантінгтона (хореї Хантінгтона)), епілепсії (наприклад, синдрому Дравета) або залежності від лікарського засобу, такого як кокаїнова залежність тощо.

Сособи вирішення проблем

Автори представленого винаходу провели інтенсивні дослідження щодо спроби вирішити зазначені вище проблеми та виявили, що сполука, представлена наступною формулою (I) має надзвичайну інгібуючу дію щодо LSD1 та високу селективність щодо LSD1, що в результаті призводить до виконання завдання явленого винаходу.

Відповідно, явлений винахід стосується наступного.

[1] Сполука, представлена формулою



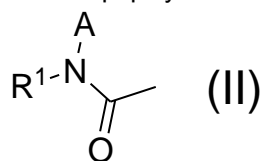
в якій

А являє собою необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену вуглеводневу групу;

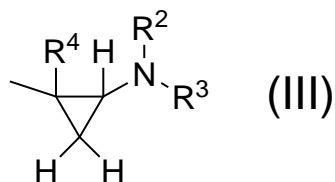
В являє собою кільце, вибране з

(1) 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, необов'язково анельованого з необов'язково заміщеним 5- або 6-членим кільцем, та

(2) бензольного кільця, анельованого з необов'язково заміщеним 5- або 6-членим кільцем, де кільце явлене В є необов'язково заміщеним, та з'єднується, через два суміжні атоми вуглецю з одним атомом, з групою, явленою формулою



групою, представленою формулою



R^1 , R^2 , R^3 та R^4 кожен незалежно являють собою атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу;

А та R^1 необов'язково є зв'язаними один з одним з утворенням, разом з суміжним атомом азоту, необов'язково заміщеної циклічної групи; та

R^2 та R^3 необов'язково є зв'язаними один з одним з утворенням, разом з суміжним атомом азоту, необов'язково заміщеної циклічної групи,

або її солі (в даному документі та далі також називається як сполука (I)).

[2] Сполука за [1], в якій А являє собою

(1) необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або

(2) необов'язково заміщену C_{3-10} циклоалкільну групу,

або її сіль.

[3] Сполука за [1] або [2], в якій В являє собою кільце вибране з

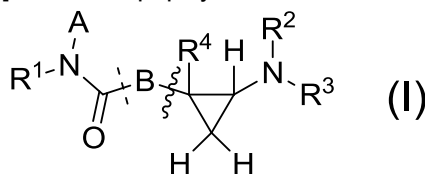
(1) 5- або 6-членного ароматичного гетероцикла, та

(2) бензольного кільця, анельованого з необов'язково заміщеним 5- або 6-членним кільцем, де кільце явлене В є необов'язково заміщеним, та з'єднується, через два суміжні атоми

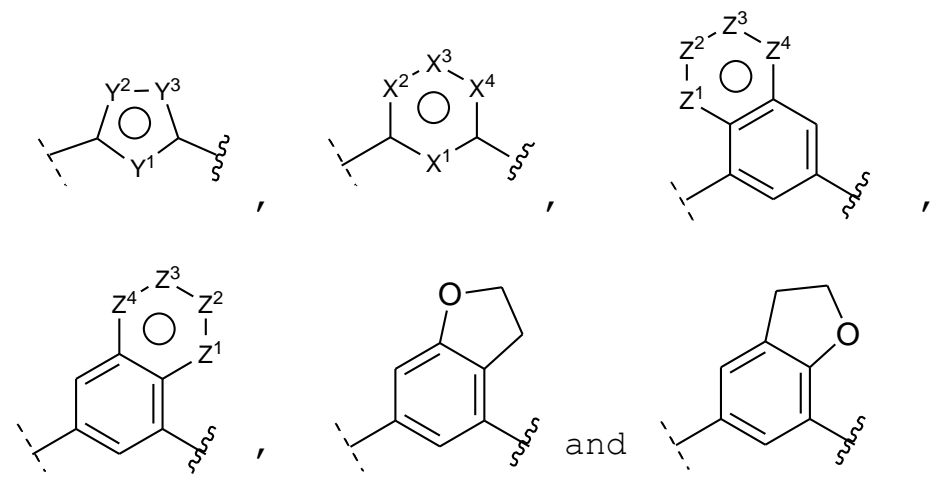
вуглецю з одним атомом між ними, з групою, представленою формулою (II), та групою, представленою формулою (III),

або її сіль.

[4] Сполука за [1], [2] або [3], в якій, в формулі



В являє собою кільце вибране з
та



в якій

X^1 , X^2 , X^3 та X^4 кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту;

щонайменше, один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою атом азоту;

Y^1 , Y^2 та Y^3 кожен незалежно являють собою атом вуглецю, атом азоту, атом кисню або атом сірки;

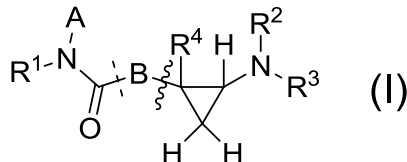
щонайменше, один з Y^1 , Y^2 та Y^3 являє собою атом азоту, атом кисню або атом сірки; та

Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту, де кільце є необов'язково заміщеним, або її сіль.

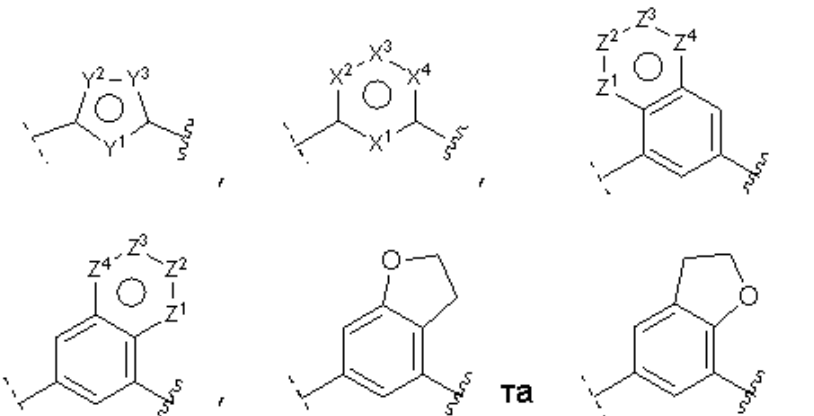
[5] Сполука за [1], [2], [3] або [4], в якій R^1 , R^2 та R^4 кожен незалежно являють собою атом водню або необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу,

або її сіль.

- [6] Сполука за [1], [2], [3], [4] або [5], в якій R³ являє собою
 (1) атом водню,
 (2) необов'язково заміщену C₁₋₆ алкільну групу,
 (3) необов'язково заміщену C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, або
 (4) необов'язково заміщену гетероциклічну групу,
 або її сіль.
 [7] Сполука за [1], в якій, в формулі



- А являє собою
 (1) (i) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу або (ii) 4-6-членну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену, або
 (2) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену;
 В являє собою кільце вибране з



- в якій
 X¹, X², X³ та X⁴ кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту;
 щонайменше, один з X¹, X², X³ та X⁴ являє собою атом азоту;
 Y¹, Y² та Y³ кожен незалежно являють собою атом вуглецю, атом азоту, атом кисню або атом сірки;
 щонайменше, один з Y¹, Y² та Y³ являє собою атом азоту, атом кисню або атом сірки; та
 Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами);
 R¹ являє собою атом водню;
 R² являє собою атом водню;
 R³ являє собою
 (1) атом водню,
 (2) C₁₋₆ алкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами) вибраним(ими) з
 (а) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,
 (б) C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами),
 (с) 4-6-членної неароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеними замісником(ами), вибраними з карбокси групу, та C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами), та
 (д) 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної аміно групою(ами),
 (3) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з аміно групи та атому галогену або
 (4) 4-6-членну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з
 (а) C₁₋₆ алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену,
 (б) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,
 (с) C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, та

(d) C₃₋₁₀ циклоалкіл-карбонільної групи; та
R⁴ являє собою атом водню,
або її сіль.

[7A] Сполука за [1], в якій А являє собою

5 (1) (i) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу або (ii) 4-6-членну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену, або

(2) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену;

В являє собою кільце, вибране з

10 тіофену, тіазолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами);

R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

R³ являє собою

15 (1) атом водню,

(2) C₁₋₆ алкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з

(a) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,

(b) C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами),

20 (c) 4-6-членної неароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною(ими) замісником(ами), вибраними з карбокси групи, та C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами), та

(d) 5- або 6-членної ароматичної гетероциклічної групи, необов'язково заміщеної аміно групою(ами),

25 (3) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з аміно групи та атому галогену або

(4) 4-6-членну неароматичну гетероциклічну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з

(a) C₁₋₆ алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену,

(b) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,

30 (c) C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, та

(d) C₃₋₁₀ циклоалкіл-карбонільної групи; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

[8] Сполука за [1], в якій А являє собою

35 (1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу, тетрагідропіранільну групу, оксетанільну групу, оксадіазолільну групу, тієнільну групу, піридинільну групу або оксазолільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену, або

40 (2) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену;

В являє собою кільце, вибране з

тіофену, тіазолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами);

R¹ являє собою атом водню;

45 R² являє собою атом водню;

R³ являє собою

(1) атом водню,

(2) C₁₋₆ алкільну групу необов'язково заміщену замісником(ами), вибраними з

(a) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,

50 (b) C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами),

(c) тетрагідропіранільної групи або піперидинільної групи, де кожен є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною замісником(ами), вибраними з карбокси групи, та C₆₋₁₄ арильної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами), та

55 (d) оксадіазолільної групи, необов'язково заміщеної аміногрупою,

(3) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, необов'язково заміщеної замісником(ами), вибраним(ими) з аміногрупи та атому галогену або

(4) тетрагідропіранільної групи або піперидинільної групи, де кожна необов'язково є заміщеною замісником(ами), вибраними з

60 (a) C₁₋₆ алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену,

(b) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи,

(с) C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, та
(d) C₃₋₁₀ циклоалкіл-карбонільної групи; та
R⁴ являє собою атом водню,
або її сіль.

5 [8A] Сполука за [1], в якій А являє собою

(1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу, тетрагідропіранільну групу, оксетанільну групу, оксадіазолільну групу, тієнільну групу, піридинільну групу або оксазолільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, 1 або 2 C₁₋₆ алкільними групами),

10 необов'язково заміщеним(ими) атомом(ами) галогену (переважно, 1-3 атомами галогену), або
(2) циклопропільну групу, циклобутильну групу, цикlopентильну групу або циклогексильну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною(ими) атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену);

В являє собою кільце, вибране з

15 тіофену, тіазолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, в якій кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

20 R³ являє собою

(1) атом водню,

(2) C₁₋₆ алкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами) (переважно, одним замісником), вибраним(ими) з

(а) циклопропільної групи або циклобутильної групи,

25 (b) фенільної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами) (переважно, однією карбокси групою),

(с) тетрагідропіранільної групи або піперидинільної групи, де кожен є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою) необов'язково заміщеною(ими) замісником(ами) (переважно, одним замісником), вибраним з карбокси групу, та фенільної групи, необов'язково заміщеної карбокси групою(ами) (переважно, однією карбокси групою), та

30 (d) оксадіазолільної групи, необов'язково заміщеної аміногрупою (однією аміногрупою),

(3) циклобутильну групу або циклогексильну групу, де кожна необов'язково є заміщеною замісником(ами) (переважно, 1 або 2 замісниками), вибраним(ими) з аміногрупи та атому галогену, або

35 (4) тетрагідропіранільну групу або піперидинільну групу, де кожна необов'язково є заміщеною замісником(ами) (переважно, одним замісником), вибраним з

(а) C₁₋₆ алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену (переважно, 1-3 атомами галогену),

40 (b) циклопропільної групи,

(с) C₁₋₆ алкіл-карбонільної групи, та

(d) циклопропіл-карбонільної групи; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

45 [9] Сполука за [1], в якій А являє собою

(1) піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна необов'язково є заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, 1 або 2 C₁₋₆ алкільними групами), або

(2) циклогексильну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену);

50 В являє собою

тіофенове кільце, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

R¹ являє собою атом водню;

55 R² являє собою атом водню;

R³ являє собою циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутилметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

60 [9A] Сполука за [1], в якій А являє собою

піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожен є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою),

В являє собою

5 тіофенове кільце, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

10 R³ являє собою циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу або циклобутильну групу; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

[10] Сполука за [1], в якій А являє собою

15 піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою),

В являє собою

тіофенове кільце, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

20 R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

R³ являє собою циклопропілметильну групу або циклобутильну групу; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

25 [11] 5-((1R, 2R)-2-((Циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід або його сіль.

[12] 4-((1S, 2R)-2-(Циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід або його сіль.

30 [13] 4-((1S, 2R)-2-(Циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід або його сіль.

[14] Лікарський засіб, який містить сполуку за будь-яким одним з [1] - [13], [7A], [8A] та [9A] або її сіль.

[15] Лікарський засіб за [14], який являє собою інгібітор LSD1.

35 [15A] Лікарський засіб за [14], який являє собою профілактичний або терапевтичний агент для лікування шизофренії, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона або хвороби Хантінгтона (хореї Хантінгтона).

40 [16] Лікарський засіб за [14], який являє собою профілактичний або терапевтичний агент для лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектру, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спиноцеребеллярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

45 [17] Сполука за будь-яким одним з [1] - [13], [7A], [8A] та [9A] або її сіль для застосування в профілактиці або лікуванні шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектру, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спиноцеребеллярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

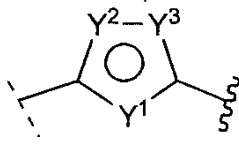
50 [18] Спосіб інгібування LSD1 у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким одним з [1] - [13], [7A], [8A] та [9A] або її солі ссавцю.

55 [19] Спосіб для профілактики або лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектру, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спиноцеребеллярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за будь-яким одним з [1] - [13], [7A], [8A] та [9A] або її солі ссавцю.

60 [20] Застосування сполуки за будь-яким одним з [1] - [13], [7A], [8A] та [9A] або її солі у виробництві профілактичного або терапевтичного агенту для лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектру, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана,

туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спиноцеребелярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

[7B] Сполука за [4], в якій В являє собою кільце явлене формулою



5 в якому

Y^1 , Y^2 та Y^3 кожен незалежно являють собою атом вуглецю, атом азоту, атом кисню або атом сірки; та

щонайменше, один з Y^1 , Y^2 та Y^3 являє собою атом азоту, атом кисню або атом сірки, де кільце є необов'язково заміщеним, або її сіль.

10 [8B] Сполука за [1], в якій В являє собою кільце, вибране з тіофену та тіазолу, та кільце є необов'язково заміщеним, або її сіль.

[9B] Сполука за [1], [7B] або [8B], в якій R^2 являє собою атом водню, та R^3 являє собою циклопропілметильну групу, або її сіль.

15 [10B] Сполука за [1], [7B] або [8B], в якій R^2 являє собою атом водню, та R^3 являє собою циклобутильну групу, або її сіль.

[11B] Сполука за [1], [7B] або [8B], в якій R^2 являє собою атом водню, та R^3 являє собою тетрагідропіранільну групу, або її сіль.

[12B] Сполука за [1], [7B] або [8B], в якій R^2 являє собою атом водню, та R^3 являє собою тетрагідропіранілметильну групу, або її сіль.

20 [13B] Сполука за [1], [7B] або [8B], в якій R^2 являє собою атом водню, та R^3 являє собою необов'язково заміщену піперидинільну групу (переважно, піперидинільну групу необов'язково заміщену однією C_{1-6} алкільною групою, необов'язково заміщеною 1-3 атомами галогену), або її сіль.

25 [14B] Сполука за будь-яким одним з [1] та [7B] - [13B], в якій R^1 являє собою атом водню, або її сіль.

[15B] Сполука за будь-яким одним з [1] та [7B] - [14B], в якій А являє собою

30 (1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C_{1-6} алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C_{1-6} алкільною групою), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1- атомами галогену), або

(2) цикlopентильну групу або циклогексильну групу, де кожна необов'язково є заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену), або її сіль.

35 Визначення кожного замісника, використане в представленому описі являє собою, детально описане визначення наступним чином. Якщо незазначено інше, кожен замісник має наступне визначення.

В представленому описі, приклади "атому галогену" включають фтор, хлор, бром та йод.

В представленому описі, приклади " C_{1-6} алкільної групи" включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 1-етилпропіл, гексил, ізогексил, 1,1-диметилбутіл, 2,2-диметилбутіл, 3,3-диметилбутіл та 2-етилбутіл.

40 В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C_{1-6} алкільної групи" включають C_{1-6} алкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метил, хлорметил, дифторметил, трихлорметил, трифторметил, етил, 2-брометил, 2,2,2-трифторетил, тетрафторетил, пентафторетил, пропіл, 2,2-дифторпропіл, 3,3,3-трифторпропіл, ізопропіл, бутіл, 4,4,4-трифторбутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил та 6,6,6-трифторгексил.

В представленому описі, приклади " C_{2-6} алкенільної групи" включають етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 3-метил-2-бутеніл, 1-пентеніл, 2-пентеніл, 3-пентеніл, 4-пентеніл, 4-метил-3-пентеніл, 1-гексеніл, 3-гексеніл та 5-гексеніл.

50 В представленому описі, приклади " C_{2-6} алкінільної групи" включають етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 3-бутиніл, 1-пентиніл, 2-пентиніл, 3-пентиніл, 4-пентиніл, 1-гексиніл, 2-гексиніл, 3-гексиніл, 4-гексиніл, 5-гексиніл та 4-метил-2-пентиніл.

55 В представленому описі, приклади " C_{3-10} циклоалкільної групи" включають циклопропіл, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, біцикло[2.2.1]гептил, біцикло[2.2.2]октил, біцикло[3.2.1]октил та адамантил.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₃₋₁₀ циклоалкільної групи" включають C₃₋₁₀ циклоалкільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають циклопропіл, 2,2-дифторциклопропіл, 2,3-дифторциклопропіл, циклобутил, дифторциклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀ циклоалкенільної групи" включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл та циклооктеніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄ арильної групи" включають феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил та 9-антрил.

В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆ арилалкільної групи" включають бензил, фенетил, нафтилметил та фенілпропіл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆ алкокси групи" включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси та гексилокси.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкокси групи" включають C₁₋₆ алкокси групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метокси, диформетокси, триформетокси, етокси, 2,2,2-трифторетокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, ізобутокси, втор-бутокси, пентилокси та гексилокси.

В представленому описі, приклади "C₃₋₁₀ циклоалкілокси групи" включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси та циклооктилокси.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆ алкілтію групи" включають метилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, втор-бутилтію, трет-бутилтію, пентилтію та гексилтію.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкілтію групи" включають C₁₋₆ алкілтію групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилтію, диформетилтію, триформетилтію, етилтію, пропілтію, ізопропілтію, бутилтію, 4,4,4-трифторбутилтію, пентилтію та гексилтію.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆ алкілкарбонільної групи" включають ацетил, пропаноїл, бутаноїл, 2-метилпропаноїл, пентаноїл, 3-метилбутаноїл, 2-метилбутаноїл, 2,2-диметилпропаноїл, гексаноїл та гептаноїл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкілкарбонільної групи" включають C₁₋₆ алкілкарбонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноїл, бутаноїл, пентаноїл та гексаноїл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆ алкоксикарбонільної групи" включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, ізопропоксикарбоніл, бутоксикарбоніл, ізобутоксикарбоніл, втор-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, пентилоксикарбоніл та гексилоксикарбоніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи" включають бензоїл, 1-нафтоїл та 2-нафтоїл.

В представленому описі, приклади "C₇₋₁₆ арилалкілкарбонільної групи" включають фенілацетил та фенілпропіоніл.

В представленому описі, приклади "5-14-членної ароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають нікотиноїл, ізонікотиноїл, теноїл та фуроїл.

В представленому описі, приклади "3-14-членної неароматичної гетероциклікарбонільної групи" включають морфолінілкарбоніл, піперидинілкарбоніл та піпролідинілкарбоніл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи" включають метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, діетилкарбамоїл та N-етил-N-метилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "моно- або ді-C₇₋₁₆ арилалкілкарбамоїльної групи" включають бензилкарбамоїл та фенетилкарбамоїл.

В представленому описі, приклади "C₁₋₆ алкілсульфонільної групи" включають метилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, втор-бутилсульфоніл та трет-бутилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкілсульфонільної групи" включають C₁₋₆ алкілсульфонільну групу, яка необов'язково містить від 1 до 7, переважно від 1 до 5, атомів галогену. Конкретні приклади їх включають метилсульфоніл, диформетилсульфоніл, триформетилсульфоніл, етилсульфоніл, пропілсульфоніл, ізопропілсульфоніл, бутилсульфоніл, 4,4,4-трифторбутилсульфоніл, пентилсульфоніл та гексилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "C₆₋₁₄ арилсульфонільної групи" включають фенілсульфоніл, 1-нафтилсульфоніл та 2-нафтилсульфоніл.

В представленому описі, приклади "замісника" включають атом галогену, ціано група, нітро група, необов'язково заміщену вуглеводневу група, необов'язково заміщену гетероциклічну група, ацильну група, необов'язково заміщену аміно група, необов'язково заміщену карбамоїльну група, необов'язково заміщену тіокарбамоїльну група, необов'язково заміщену сульфоаміоніальну група, необов'язково заміщену гідрокси група, необов'язково заміщену сульфаміоніальну (SH) група та необов'язково заміщений силільну група.

В представленому описі, приклади "вуглеводневої групи" (включаючи "вуглеводневу група" "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи") включають C₁₋₆ алкільну група, C₂₋₆ алкенільної групи, C₂₋₆ алкінільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільну група, C₃₋₁₀ циклоалкенільну група, C₆₋₁₄ арильну група та C₇₋₁₆ арилалкільну група.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної вуглеводневої групи" включають вуглеводневу група, яка необов'язково містить замісник(и), вибрані з наступної групи А замісників.

[група А замісників]

(1) атом галогену,

(2) нітро група,

(3) ціано група,

(4) оксо група,

(5) гідрокси група,

(6) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкокси група,

(7) C₆₋₁₄ арилокси група (наприклад, фенокси, нафтокси),

(8) C₇₋₁₆ арилалкілокси група (наприклад, бензилокси),

(9) 5-14-членна ароматична гетероциклілокси група (наприклад, піридиллокси),

(10) 3-14-членної неароматична гетероциклілокси група (наприклад, морфолінілокси, піперидинілокси),

(11) C₁₋₆ алкілкарбонілокси група (наприклад, ацетокси, пропаноїлокси),

(12) C₆₋₁₄ арилкарбонілокси група (наприклад, бензоїлокси, 1-нафтоїлокси, 2-нафтоїлокси),

(13) C₁₋₆ алкоксикарбонілокси група (наприклад, метоксикарбонілокси, етоксикарбонілокси, пропоксикарбонілокси, бутоксикарбонілокси),

(14) моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїлокси група (наприклад, метилкарбамоїлокси, етилкарбамоїлокси, диметилкарбамоїлокси, діетилкарбамоїлокси),

(15) C₆₋₁₄ арилкарбамоїлокси група (наприклад, фенілкарбамоїлокси, нафтилкарбамоїлокси),

(16) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, нікотинілокси),

(17) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонілокси група (наприклад, морфолінілкарбонілокси, піперидинілкарбонілокси),

(18) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілсульфонілокси група (наприклад, метилсульфонілокси, трифторметилсульфонілокси),

(19) C₆₋₁₄ арилсульфонілокси група необов'язково заміщений C₁₋₆ алкільною групою (наприклад, фенілсульфонілокси, толуолсульфонілокси),

(20) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілтіо група,

(21) 5-14-членна ароматична гетероциклічна група,

(22) 3-14-членна неароматична гетероциклічна група,

(23) формільна група,

(24) карбокси група,

(25) необов'язково галогенована C₁₋₆ алкілкарбонільна група,

(26) C₆₋₁₄ арилкарбонільна група,

(27) 5-14-членна ароматична гетероциклілкарбонільна група,

(28) 3-14-членна неароматична гетероциклілкарбонільна група,

(29) C₁₋₆ алкоксикарбонільна група,

(30) C₆₋₁₄ арилоксикарбонільна група (наприклад, фенілоксикарбоніл, 1-нафтилоксикарбоніл, 2-нафтилоксикарбоніл),

(31) C₇₋₁₆ арилалкілоксикарбонільна група (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл),

(32) карбамоїльна група,

(33) тіокарбамоїльна група,

(34) моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльна група,

(35) C₆₋₁₄ арилкарбамоїльна група (наприклад, фенілкарбамоїл),

(36) 5-14-членна ароматична гетероциклікарбамоїльна група (наприклад, піридилкарбамоїл, тієнілкарбамоїл),

(37) 3-14-членна неароматична гетероциклікарбамоїльна група (наприклад, морфолінілкарбамоїл, піперидинілкарбамоїл),

5 (38) необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфонільна група,

(39) C_{6-14} арилсульфонільна група,

(40) 5-14-членна ароматична гетероциклісульфонільна група (наприклад, піридилсульфоніл, тієнілсульфоніл),

(41) необов'язково галогенована C_{1-6} алкілсульфінільна група,

10 (42) C_{6-14} арилсульфінільна група (наприклад, фенілсульфініл, 1-нафтилсульфініл, 2-нафтилсульфініл),

(43) 5-14-членна ароматична гетероциклісульфінільна група (наприклад, піридилсульфініл, тієнілсульфініл),

(44) аміно група,

15 (45) моно- або ді- C_{1-6} алкіламіно група (наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, бутиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, N-етил-N-метиламіно),

(46) моно- або ді- C_{6-14} ариламіно група (наприклад, феніламіно),

(47) 5-14-членна ароматична гетероцикліламіно група (наприклад, піридиламіно),

20 (48) C_{7-16} арилалкіламіно група (наприклад, бензиламіно),

(49) форміламіно група,

(50) C_{1-6} алкілкарбоніламіно група (наприклад, ацетиламіно, пропаноїламіно, бутаноїламіно),

(51) (C_{1-6} алкіл)(C_{1-6} алкілкарбоніл)аміно група (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно),

(52) C_{6-14} арилкарбоніламіно група (наприклад, фенілкарбоніламіно, нафтилкарбоніламіно),

25 (53) C_{1-6} алкоксикарбоніламіно група (наприклад, метоксикарбоніламіно, етоксикарбоніламіно, пропоксикарбоніламіно, бутоксикарбоніламіно, трет-бутоксикарбоніламіно),

(54) C_{7-16} арилалкілоксикарбоніламіно група (наприклад, бензилоксикарбоніламіно),

30 (55) C_{1-6} алкілсульфоніламіно група (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно),

(56) C_{6-14} арилсульфоніламіно група, необов'язково заміщена C_{1-6} алкільною групою (наприклад, фенілсульфоніламіно, толуолсульфоніламіно),

(57) необов'язково галогенована C_{1-6} алкільна група,

(58) C_{2-6} алкенільна група,

35 (59) C_{2-6} алкінільна група,

(60) C_{3-10} циклоалкільна група,

(61) C_{3-10} циклоалкенільна група та

(62) C_{6-14} арильна група.

40 Кількість зазначених вище замісників в "необов'язково заміщеній вуглеводневій групі" становить, наприклад, від 1 до 5, переважно від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи" (включаючи "гетероциклічну групу" "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи") включають (i) ароматичну гетероциклічну групу, (ii) неароматичну гетероциклічну групу та (iii) 7 – 10-членну містчкову гетероциклічну групу, де кожна містить, як кільце-утворюючий атом крім атому вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

45 В представленому описі, приклади "ароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "5 – 14-членну ароматичну гетероциклічну групу") включають 5 – 14-членну (переважно 5 – 10-членну) ароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

50 Переважні приклади "ароматичної гетероциклічної групи" включають 5- або 6-членні моноциклічні ароматичні гетероциклічні групи, такі як тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл тощо; та

55 8-14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) ароматичні гетероциклічні групи, такі як бензотіофеніл, бензофураніл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазоліл, бензізотіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридиніл, тієнопіридиніл, фурупіридиніл, піролопіридиніл, піразолопіридиніл, оксазолопіридиніл, тіазолопіридиніл, імідазопіразиніл, імідазопіримідиніл, тієнопіримідиніл, фурупіримідиніл,

60

піролопіримідиніл, піразолопіримідиніл, оксазолопіримідиніл, тiazолопіримідиніл, піразолотриазиніл, нафто[2,3-b]тієніл, феноксатиніл, індоліл, ізоіндоліл, 1H-індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтирідиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цінолініл, карбазоліл, β-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксазиніл тощо.

В представленому описі, приклади "неароматичної гетероциклічної групи" (включаючи "3-14-членну неароматичну гетероциклічну групу") включають 3 – 14-членну (переважно 4 – 10-членну) неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як кільце-утворюючий атом, крім атому карбону, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню.

Переважні приклади "неароматичної гетероциклічної групи" включають 3–8-членні моноциклічні неароматичні гетероциклічні групи, такі як азиридиніл, оксираніл, тііраніл, азетидиніл, оксетаніл, тіетаніл, тетрагідротієніл, тетрагідрофураніл, піролініл, піпролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, оксазолініл, оксазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, тiazолініл, тiazолідиніл, тетрагідроізотіазоліл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідроізооксазоліл, піперидиніл, піперазиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіридиніл, дигідротіопіраніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідропіридазиніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, морфолініл, тіоморфолініл, азебаніл, діазебаніл, азебаніл, оксепаніл, азоканіл, діазоканіл тощо; та

9 – 14-членні анельовані поліциклічні (переважно бі- або трициклічні) неароматичні гетероциклічні групи, такі як дигідробензофураніл, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазоліл, дигідробензотіазоліл, дигідробензізотіазоліл, дигідронафто[2,3-b]тієніл, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл, 4H-хінолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, тетрагідротієно[2,3-c]піридиніл, тетрагідробензазебаніл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідрофенантридиніл, гексагідрофенотіазиніл, гексагідрофеноксазиніл, тетрагідрофталазиніл, тетрагідронафтирідиніл, тетрагідрохіназолініл, тетрагідроціноліл, тетрагідрокарбазоліл, тетрагідро-бета-карболініл, тетрагідроакридиніл, тетрагідрофеназиніл, тетрагідротіоксатеніл, октагідроізохіноліл тощо.

В представленому описі, переважні приклади "7–10-членної місточної гетероциклічної групи" включають хінуклідиніл та 7-азабіцикло[2.2.1]гептаніл.

В представленому описі, приклади "гетероциклічної групи, яка містить азот, » включають "гетероциклічну групу", яка містить, щонайменше, один атом азоту, як кільце-утворюючий атом.

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гетероциклічної групи" включають гетероциклічну групу, яка необов'язково містить замісник(и), вибраний(і) із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників в "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі" становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більше, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

В представленому описі, приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, карбамоїльну групу, тіокарбамоїльну групу, сульфінно групу, сульфо групу, сульфоаміноїльну групу та фосфоно групу, кожна з яких необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкенільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи, C₇₋₁₆ арилалкільної групи, 5 – 14-членної ароматичної гетероциклічної групи та 3 – 14-членної неароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з атому галогену, необов'язково галогенованої C₁₋₆ алкокси групи, гідрокси групи, нітро групи, ціано групи, аміно групи та карбамоїльної групи".

Приклади "ацильної групи" також включають вуглеводнево-сульфонільну групу, гетероциклілсульфонільну групу, вуглеводнево-сульфінільну групу та гетероциклілсульфінільну групу.

В даному документі вуглеводнево-сульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, гетероциклілсульфонільна група означає сульфонільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою, вуглеводнево-сульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з вуглеводневою групою, та гетероциклілсульфінільна група означає сульфінільну групу, зв'язану з гетероциклічною групою.

Переважні приклади "ацильної групи" включають формільну групу, карбокси групу, C₁₋₆ алкілкарбонільну групу, C₂₋₆ алкенілкарбонільну групу (наприклад, кротоноіл), C₃₋₁₀ циклоалкілкарбонільну групу (наприклад, циклобутанкарбоніл, циклопентанкарбоніл, циклогексанкарбоніл, циклогептанкарбоніл), C₃₋₁₀ циклоалкенілкарбонільну групу (наприклад, 2-циклогексенкарбоніл), C₆₋₁₄ арилкарбонільну групу, C₇₋₁₆ арилалкілкарбонільну групу, 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілкарбонільну групу, 3 – 14-членну неароматичну гетероциклілкарбонільну групу, C₁₋₆ алкоксикарбонільну групу, C₆₋₁₄ арилоксикарбонільну групу (наприклад, фенілоксикарбоніл, нафтилоксикарбоніл), C₇₋₁₆ арилалкілоксикарбонільну групу (наприклад, бензилоксикарбоніл, фенетилоксикарбоніл), карбамоїльну групу, моно- або ді-C₁₋₆ алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді-C₂₋₆ алкенілкарбамоїльну групу (наприклад,

діалілкарбамоїл), моно- або ді- C_{3-10} циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл), моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбамоїльну групу, 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл), тіокарбамоїльну групу, моно- або ді- C_{1-6} алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{2-6} алкенілтіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{3-10} циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{6-14} арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілтіокарбамоїл), моно- або ді- C_{7-16} арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), 5-14-членну ароматичну гетероциклілтіокарбамоїльну групу (наприклад, піридилтіокарбамоїл), сульфінільну групу, C_{1-6} алкілсульфінільну групу (наприклад, метилсульфініл, етилсульфініл), сульфонільну групу, C_{1-6} алкілсульфонільну групу, C_{6-14} арилсульфонільну групу, фосфоно групу та моно- або ді- C_{1-6} алкілфосфоно групу (наприклад, диметилфосфоно, діетилфосфоно, діізопропілфосфоно, дибутилфосфоно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної аміно групи" включають аміно групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16} арилалкільної групи, C_{1-6} алкілкарбонільної групи, C_{6-14} арилкарбонільної групи, C_{7-16} арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C_{1-6} алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбамоїльної групи, C_{1-6} алкілсульфонільної групи та C_{6-14} арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної аміно група включають аміно групу, моно- або ді-(необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл)аміно групу (наприклад, метиламіно, трифторметиламіно, диметиламіно, етиламіно, діетиламіно, пропіламіно, дибутиламіно), моно- або ді- C_{2-6} алкениламіно групу (наприклад, діаліламіно), моно- або ді- C_{3-10} циклоалкіламіно групу (наприклад, циклопропіламіно, циклогексиламіно), моно- або ді- C_{6-14} ариламіно групу (наприклад, феніламіно), моно- або ді- C_{7-16} арилалкіламіно групу (наприклад, бензиламіно, дибензиламіно), моно- або ди-(необов'язково галогенований C_{1-6} алкіл)карбоніламіно групу (наприклад, ацетиламіно, пропіоніламіно), моно- або ді- C_{6-14} арилкарбоніламіно групу (наприклад, бензоїламіно), моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбоніламіно групу (наприклад, бензилкарбоніламіно), моно- або ді-5 – 14-членну ароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, нікотиноїламіно, ізонікотиноїламіно), моно- або ди-3 – 14-членної неароматичну гетероциклілкарбоніламіно групу (наприклад, піперидинілкарбоніламіно), моно- або ді- C_{1-6} алкоксикарбоніламіно групу (наприклад, трет-бутоксикарбоніламіно), 5 – 14-членну ароматичну гетероцикліламіно групу (наприклад, піридиламіно), карбамоїламіно групу, (моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, метилкарбамоїламіно), (моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбамоїл)аміно групу (наприклад, бензилкарбамоїламіно), C_{1-6} алкілсульфоніламіно групу (наприклад, метилсульфоніламіно, етилсульфоніламіно), C_{6-14} арилсульфоніламіно групу (наприклад, фенілсульфоніламіно), (C_{1-6} алкіл)(C_{1-6} алкілкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-ацетил-N-метиламіно) та (C_{1-6} алкіл)(C_{6-14} арилкарбоніл)аміно групу (наприклад, N-бензоїл-N-метиламіно).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної карбамоїльної групи" включають карбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з C_{1-6} алкільної групи, C_{2-6} алкенільної групи, C_{3-10} циклоалкільної групи, C_{6-14} арильної групи, C_{7-16} арилалкільної групи, C_{1-6} алкілкарбонільної групи, C_{6-14} арилкарбонільної групи, C_{7-16} арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3 – 14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, C_{1-6} алкоксикарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважні приклади необов'язково заміщеної карбамоїльної групи включають карбамоїльну групу, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбамоїльну групу, моно- або ді- C_{2-6} алкенілкарбамоїльну групу (наприклад, діалілкарбамоїл), моно- або ді- C_{3-10} циклоалкілкарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілкарбамоїл, циклогексилкарбамоїл), моно- або ді- C_{6-14} арилкарбамоїльну групу (наприклад, фенілкарбамоїл), моно- або ді- C_{7-16} арилалкілкарбамоїльну групу, моно- або ді- C_{1-6} алкілкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, ацетилкарбамоїл, пропіонілкарбамоїл), моно- або

ді-С₆₋₁₄ арилкарбонілкарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлкарбамоїл) та 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілкарбамоїльну групу (наприклад, піридилкарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи" включають тіокарбамоїльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆ алкільної групи, С₂₋₆ алкенільної групи, С₃₋₁₀ циклоалкільної групи, С₆₋₁₄ арильної групи, С₇₋₁₆ арилалкільної групи, С₁₋₆ алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄ арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆ арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3 – 14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆ алкоксикарбонільної групи, 5 – 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆ арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважають приклади необов'язково заміщеної тіокарбамоїльної групи включають тіокарбамоїльну групу, моно- або ді-С₁₋₆ алкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, метилтіокарбамоїл, етилтіокарбамоїл, диметилтіокарбамоїл, діетилтіокарбамоїл, N-етил-N-метилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₂₋₆ алкенілітіокарбамоїльну групу (наприклад, діалілітіокарбамоїл), моно- або ді-С₃₋₁₀ циклоалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, циклопропілтіокарбамоїл, циклогексилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄ арилтіокарбамоїльну групу (наприклад, фенілітіокарбамоїл), моно- або ді-С₇₋₁₆ арилалкілтіокарбамоїльну групу (наприклад, бензилтіокарбамоїл, фенетилтіокарбамоїл), моно- або ді-С₁₋₆ алкілкарбонілітіокарбамоїльну групу (наприклад, ацетилтіокарбамоїл, пропіонілітіокарбамоїл), моно- або ді-С₆₋₁₄ арилкарбонілітіокарбамоїльну групу (наприклад, бензоїлітіокарбамоїл) та 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілітіокарбамоїльну групу (наприклад, піриділітіокарбамоїл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфамойльної групи" включають сульфамойльну групу, яка необов'язково містить "1 або 2 замісники, вибрані з С₁₋₆ алкільної групи, С₂₋₆ алкенільної групи, С₃₋₁₀ циклоалкільної групи, С₆₋₁₄ арильної групи, С₇₋₁₆ арилалкільної групи, С₁₋₆ алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄ арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆ арилалкілкарбонільної групи, 5-14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3-14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆ алкоксикарбонільної групи, 5 – 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи та моно- або ді-С₇₋₁₆ арилалкілкарбамоїльної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважають приклади необов'язково заміщеної сульфамойльної групи включають сульфамойльну групу, моно- або ді-С₁₋₆ алкілсульфамойльну групу (наприклад, метилсульфамойл, етилсульфамойл, диметилсульфамойл, діетилсульфамойл, N-етил-N-метилсульфамойл), моно- або ді-С₂₋₆ алкенілсульфамойльну групу (наприклад, діалілсульфамойл), моно- або ді-С₃₋₁₀ циклоалкілсульфамойльну групу (наприклад, циклопропілсульфамойл, циклогексилсульфамойл), моно- або ді-С₆₋₁₄ арилсульфамойльну групу (наприклад, фенілсульфамойл), моно- або ді-С₇₋₁₆ арилалкілсульфамойльну групу (наприклад, бензилсульфамойл, фенетилсульфамойл), моно- або ді-С₁₋₆ алкілкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, ацетилсульфамойл, пропіонілсульфамойл), моно- або ді-С₆₋₁₄ арилкарбонілсульфамойльну групу (наприклад, бензоїлсульфамойл) та 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілсульфамойльну групу (наприклад, піриділсульфамойл).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної гідрокси групи" включають гідроксильну групу, яка необов'язково містить "замісник, вибраний з С₁₋₆ алкільної групи, С₂₋₆ алкенільної групи, С₃₋₁₀ циклоалкільної групи, С₆₋₁₄ арильної групи, С₇₋₁₆ арилалкільної групи, С₁₋₆ алкілкарбонільної групи, С₆₋₁₄ арилкарбонільної групи, С₇₋₁₆ арилалкілкарбонільної групи, 5 – 14-членної ароматичної гетероциклілкарбонільної групи, 3 – 14-членної неароматичної гетероциклілкарбонільної групи, С₁₋₆ алкоксикарбонільної групи, 5 – 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, карбамоїльної групи, моно- або ді-С₁₋₆ алкілкарбамоїльної групи, моно- або ді-С₇₋₁₆ арилалкілкарбамоїльної групи, С₁₋₆ алкілсульфонільної групи та С₆₋₁₄ арилсульфонільної групи, кожна з яких необов'язково має від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважають приклади необов'язково заміщеної гідрокси групи включають гідрокси групу, С₁₋₆ алкокси групу, С₂₋₆ алкенілокси групу (наприклад, алілокси, 2-бутенілокси, 2-пентенілокси, 3-гексенілокси), С₃₋₁₀ циклоалкілокси групу (наприклад, циклогексилокси), С₆₋₁₄ арилокси групу (наприклад, фенокси, нафтилокси), С₇₋₁₆ арилалкілокси групу (наприклад, бензилокси, фенетилокси), С₁₋₆ алкілкарбонілокси групу (наприклад, ацетилокси, пропіонілокси, бутирилокси, ізобутирилокси, півалоїлокси), С₆₋₁₄ арилкарбонілокси групу (наприклад, бензоїлокси), С₇₋₁₆ арилалкілкарбонілокси групу (наприклад, бензилкарбонілокси), 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілкарбонілокси групу (наприклад, нікотинілокси), 3 – 14-членну

неароматичну гетероциклікарбонілокси групу (наприклад, піперидинілкарбонілокси), C₁₋₆ алкоксикарбонілокси групу (наприклад, трет-бутоксикарбонілокси), 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілокси групу (наприклад, піридиллокси), карбамоїлокси групу, C₁₋₆ алкілкарбамоїлокси групу (наприклад, метилкарбамоїлокси), C₇₋₁₆ арилалкілкарбамоїлокси групу (наприклад, бензилкарбамоїлокси), C₁₋₆ алкілсульфонілокси групу (наприклад, метилсульфонілокси, етилсульфонілокси) та C₆₋₁₄ арилсульфонілокси групу (наприклад, фенілсульфонілокси).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної сульфанільної групи" включають сульфанільну групу яка необов'язково містить "замісник, вибраний з C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи, C₇₋₁₆ арилалкільної групи, C₁₋₆ алкілкарбонільної групи, C₆₋₁₄ арилкарбонільної групи та 5 – 14-членної ароматичної гетероциклічної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників" та галогенованої сульфанільної групи.

Переважають приклади необов'язково заміщеної сульфанільної групи включають сульфанільну (-SH) групу, C₁₋₆ алкілтіо групу, C₂₋₆ алкенілітіо групу (наприклад, алілітіо, 2-бутенілітіо, 2-пентенілітіо, 3-гексенілітіо), C₃₋₁₀ циклоалкілітіо групу (наприклад, циклогексилтіо), C₆₋₁₄ арилтіо групу (наприклад, фенілітіо, нафтилтіо), C₇₋₁₆ арилалкілітіо групу (наприклад, бензилтіо, фенетилтіо), C₁₋₆ алкілкарбонілітіо групу (наприклад, ацетилтіо, пропіонілітіо, бутирилтіо, ізобутирилтіо, півалоїлітіо), C₆₋₁₄ арилкарбонілітіо групу (наприклад, бензоїлітіо), 5 – 14-членну ароматичну гетероциклілітіо групу (наприклад, піридилтіо) та галогеновану тіо групу (наприклад, пентафтортіо).

В представленому описі, приклади "необов'язково заміщеної силільної групи" включають силільну групу, яка необов'язково містить "від 1 до 3 замісників, вибраних з C₁₋₆ алкільної групи, C₂₋₆ алкенільної групи, C₃₋₁₀ циклоалкільної групи, C₆₋₁₄ арильної групи та C₇₋₁₆ арилалкільної групи, кожна з яких необов'язково містить від 1 до 3 замісників, вибраних з групи А замісників".

Переважають приклади необов'язково заміщеної силільної групи включають три-C₁₋₆ алкілсилільну групу (наприклад, триметилсиліл, трет-бутил(диметил)силіл).

В представленому описі, приклади "5- або 6-членного ароматичного гетероциклу" включають 5- або 6-членний ароматичний гетероцикл, який містить, як утворюючі кільце атом крім атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню. Переважають приклади "5- або 6-членного ароматичного гетероцикла" включають 5- або 6-членні ароматичні гетероцикли, такі як тіофен, фуран, пірол, імідазол, піразол, тіазол, ізотіазол, оксазол, ізоксазол, піридин, піразин, піримідин, піридазин, 1,2,4-оксадіазол, 1,3,4-оксадіазол, 1,2,4-тіадіазол, 1,3,4-тіадіазол, триазол, тетразол, триазин та подібні

А являє собою необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або необов'язково заміщену вуглеводневу групу.

А являє собою переважно

(1) необов'язково заміщену гетероциклічну групу, або

(2) необов'язково заміщену C₃₋₁₀ циклоалкільну групу.

А являє собою більш переважно

(1) гетероциклічну групу (переважно, (i) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу або (ii) 4-6-членну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких містить, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу, тетрагідропіранільну групу, оксетанільну групу, оксадіазолільну групу, тієнільну групу, піридилільну групу, оксазолільну групу) необов'язково заміщеної C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, 1 або 2 C₁₋₆ алкільними групами), необов'язково заміщеною(ими) атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомів галогену), або

(2) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу (наприклад, циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу), необов'язково заміщену атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену).

А являє собою більш переважно

(1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомами галогену), або

(2) циклопентильну групу або циклогексильну групу, де кожна є необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену).

А являє собою особливо переважно

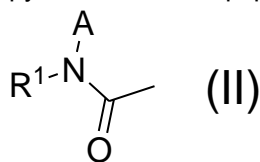
(1) піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою), або

(2) цикlopентильну групу або циклогексильну групу, де кожна є необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену).

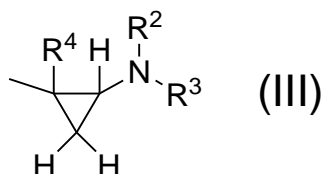
В являє собою кільце, вибране з

(1) 5- або 6-членного ароматичного гетероциклу, необов'язково анельованого необов'язково заміщеною 5- або 6-членним кільцем, та

(2) бензольного кільця, анельованого з необов'язково заміщеної 5- або 6-членним кільцем, та кільце, явлене В, є необов'язково заміщеним та з'єднується, через два суміжні атоми вуглецю з одним атомом між ними, з групою, явленою формулою



та групою, явленою формулою



Приклади "необов'язково заміщеного 5- або 6-членного кільця" включають 5- або 6-членне кільце, яке необов'язково має замісник(и), вибраний(і) із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників для "необов'язково заміщеного 5- або 6-членного кільця" становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників являє собою два або більш, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

Замісник, що має В, необов'язково являє собою, наприклад, замісник, вибраний із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників, що має В, необов'язково становить, наприклад, від 1 до 3, переважно 1 або 2, більш переважно 1. Коли кількість замісників становить два або більше, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

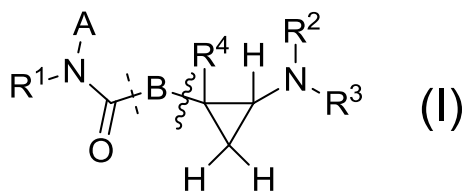
В являє собою переважно кільце вибране з

(1) 5- або 6-членний ароматичного гетероциклу, та

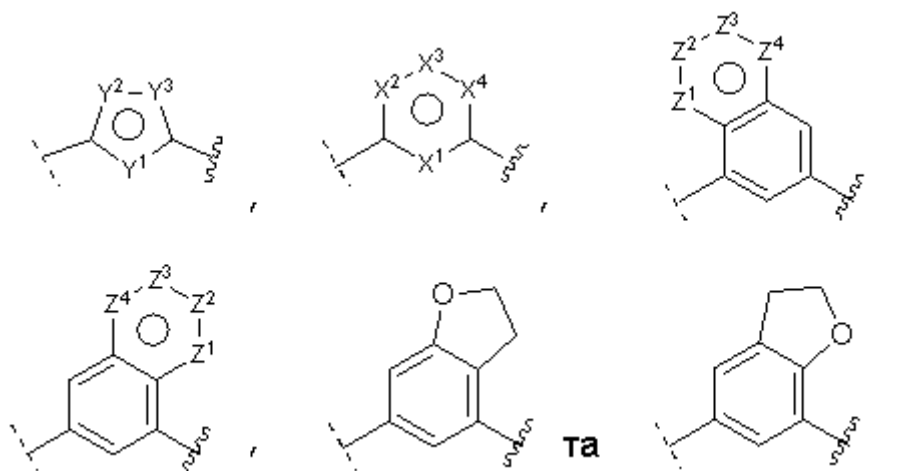
(2) бензольного кільця, анельованого з необов'язково заміщеним 5- або 6-членним кільцем,

та кільце, явлене В, є необов'язково заміщеним, через два суміжні атоми вуглецю з одним атомом між ними, та з'єднується з групою, представленою формулою (II), та групою, явленою формулою (III).

В формулі



В являє собою більш переважно, кільце вибране з



В якому

X^1 , X^2 , X^3 та X^4 кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту;

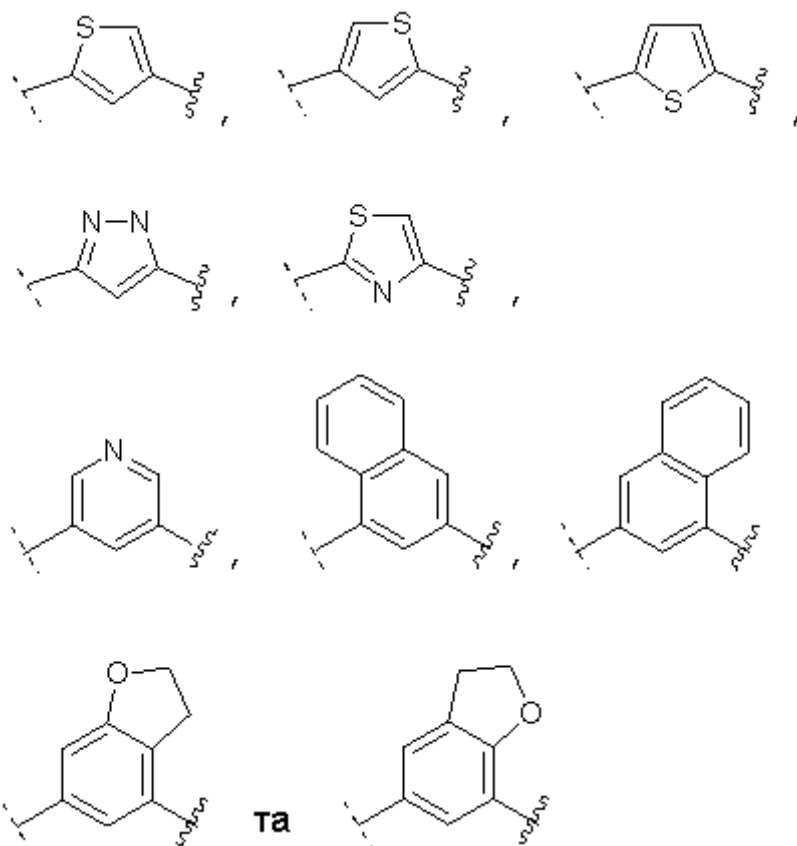
щонайменше, один з X^1 , X^2 , X^3 та X^4 являє собою атом азоту;

5 Y^1 , Y^2 та Y^3 кожен незалежно являють собою атом вуглецю, атом азоту, атом кисню або атом сірки;

щонайменше, один з Y^1 , Y^2 та Y^3 являє собою атом азоту, атом кисню або атом сірки; та

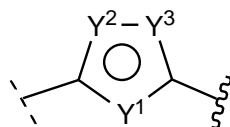
Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожен незалежно являють собою атом вуглецю або атом азоту, де кільце є необов'язково заміщеним.

10 Переважні приклади В включають кільце, вибране з



Кільце є необов'язково заміщеним 1 або 2 (переважно 1) C_{1-6} алкільними групами.

В являє собою більш переважно кільце явлене формулою



в якій

Y^1 , Y^2 та Y^3 кожен незалежно являють собою атом вуглецю, атом азоту, атом кисню або атом сірки; та

щонайменше, один з Y^1 , Y^2 та Y^3 являє собою атом азоту, атом кисню або атом сірки, та кільце є необов'язково заміщеним.

В являє собою особливо переважно кільце вибране з тіофену та тіазолу, та кільце є необов'язково заміщеним.

Інший переважний варіант здійснення В являє собою тіофен або тіазол, де кожен є необов'язково заміщеним 1 або 2 (переважно 1) C_{1-6} алкільними групами.

Ще інший переважний варіант здійснення В являє собою тіофен необов'язково, заміщений однією C_{1-6} алкільною групою.

Ще інший переважний варіант здійснення В являє собою



де R^7 являє собою атом водню або C_{1-6} алкільну групу.

R^1 , R^2 , R^3 та R^4 кожен незалежно являють собою атом водню, необов'язково заміщену вуглеводневу групу або необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

R^1 являє собою переважно атом водню або необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу, більш переважно, атом водню або C_{1-6} алкільну групу, особливо переважно атом водню.

А та R^1 необов'язково є зв'язаними один з одним з утворенням, разом з суміжним атомом азоту, необов'язково заміщеної циклічної групи.

Приклади "циклічної групи" "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, А та R^1 зв'язаними один з одним, включають 4 – 10-членну гетероциклічну групу, яка містить один атом азоту, як утворюючий кільце атом крім атому вуглецю, та яка необов'язково додатково містить один гетероатом, вибраний з атому азоту, атому сірки та атому кисню, тощо. Приклади "4 – 10-членної гетероциклічної групи" включають азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, піролін-1-іл, піразолін-1-іл, імідазолін-1-іл, тіазолідін-3-іл, оксазолідін-3-іл, ізотіазолідін-2-іл, ізоксазолідін-2-іл, тіазолін-3-іл, оксазолін-3-іл, ізотіазолін-2-іл, ізоксазолін-2-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, азепан-1-іл, діазепан-1-іл, 1,4-оказепан-4-іл, 1,4-тіазепан-4-іл, 5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-б]піридин-6-іл тощо.

Приклади замісника "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли А та R^1 є зв'язаними один з одним, включають замісники, вибрані із зазначеної вище групи А замісників.

Кількість замісників в "необов'язково заміщеній циклічній групі", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли А та R^1 є зв'язаними один з одним, являє собою, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників являє собою два або більше, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

Переважні приклади "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли А та R^1 є зв'язаними один з одним, включають 4 – 10-членну гетероциклічну групу, яка містить один атом азоту, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, та яка необов'язково додатково містить один гетероатом, вибраний з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, азетидин-1-ілу, піролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, 5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-б]піридин-6-ілу), та гетероциклічна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, вибраними з гідрокси групи та ціано групи.

Стосовно $-N(R^1)(A)$ фрагмента,

R^1 являє собою переважно атом водню.

А являє собою переважно

(1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C_{1-6} алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C_{1-6} алкільною групою), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомами галогену), або

(2) циклопентильну групу або циклогексильну групу, де кожна є необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену).

R^2 являє собою переважно атом водню або необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу, більш переважно, атом водню або C_{1-6} алкільну групу, особливо переважно атом водню.

R^3 являє собою переважно

- (1) атом водню,
- (2) необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу,
- (3) необов'язково заміщену C_{3-10} циклоалкільну групу, або
- (4) необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

5 R^3 являє собою більш переважно

- (1) атом водню,
- (2) C_{1-6} алкільну групу, заміщену однією C_{3-10} циклоалкільною групою (наприклад, циклопропілметильною групою),

10 (3) C_{1-6} алкільну групу, заміщену однією 4 – 6-членною неароматичною гетероциклічною групою (переважно, 4 – 6-членною неароматичною гетероциклічною групою, яка містить, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, 1 або 2 гетроатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, тетрагідропіранілметильну групу),

- (4) C_{3-10} циклоалкільну групу (наприклад, циклобутильну групу, циклогексильну групу), необов'язково заміщену однією аміно групою, або

15 (5) 4 – 6-членну неароматичну гетероциклічну групу (переважно, 4 – 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, 1 або 2 гетроатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, тетрагідропіранільну групу, піперидинільну групу), та гетероциклічна група є необов'язково заміщеною одним замісником, вибраним з

20 (а) C_{1-6} алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомами галогену), та

- (b) C_{3-10} циклоалкільної групи (наприклад, циклопропільної групи).

R^3 являє собою більш переважно атом водню, циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу.

25 R^3 являє собою особливо переважно циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу.

R^2 та R^3 необов'язково є зв'язаними один з одним з утворенням, разом з суміжним атомом азоту, необов'язково заміщеної циклічної групи.

30 Приклади "циклічної групи" "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли R^2 та R^3 є зв'язаними один з одним, включають 4 – 10-членну гетероциклічну групу, яка містить один атом азоту, як утворюючий кільце атом крім атому вуглецю, та яка необов'язково додатково містить один гетероатом, вибраний з атому азоту, атому сірки та атому кисню, тощо. Приклади "4 – 10-членної гетероциклічної групи" включають азетидин-1-іл, піролідін-1-іл, піролін-1-іл, піразолін-1-іл, імідазолін-1-іл, тіазолідін-3-іл, оксазолідін-3-іл, ізотіазолідін-2-іл, ізоксазолідін-2-іл, тіазолін-3-іл, оксазолін-3-іл, ізотіазолін-2-іл, ізоксазолін-2-іл, піперидин-1-іл, піперазин-1-іл, морфолін-4-іл, тіоморфолін-4-іл, азебан-1-іл, діазепан-1-іл, 1,4-охазепан-4-іл, 1,4-тіазепан-4-іл, 5,7-дигідро-6Н-піроло[3,4-
35 b]піридин-6-іл тощо.

40 Приклади замісника "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли R^2 та R^3 є зв'язаними один з одним, включають замісники, вибрані із зазначеної вище групи А замісників.

45 Кількість замісники в "необов'язково заміщеній циклічній групі", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли R^2 та R^3 є зв'язаними один з одним, становить, наприклад, від 1 до 3. Коли кількість замісників становить два або більш, явлені замісники можуть бути однаковими або різними.

50 Переважні приклади "необов'язково заміщеної циклічної групи", яка є утвореною, разом з суміжним атомом азоту, коли R^2 та R^3 є зв'язаними один з одним, включають 4 – 10-членну гетероциклічну групу, яка містить один атом азоту, як утворюючий кільце атом крім атому вуглецю, та яка необов'язково додатково містить один гетероатом, вибраний з атому азоту, атому сірки та атому кисню (наприклад, піролідін-1-ілу, піперидин-1-ілу, морфолін-4-ілу, тіоморфолін-4-ілу), та гетероциклічна група є необов'язково заміщеною від 1 до 3 оксо групами.

Переважає комбінація R^2 та R^3 являє собою

атом водню та циклопропілметильну групу,

атом водню та циклобутильну групу,

55 атом водню та тетрагідропіранільну групу,

атом водню та тетрагідропіранілметильну групу, або

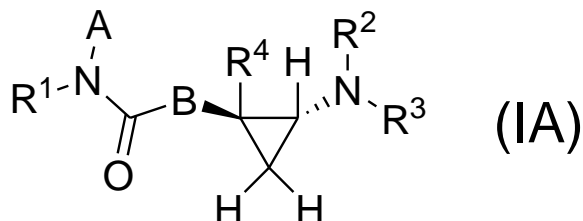
атом водню та необов'язково заміщену піперидинільну групу (переважно, піперидинільну групу, необов'язково заміщену однією C_{1-6} алкільною групою, необов'язково заміщеною від 1 до 3 атомами галогену).

R^4 являє собою переважно атом водню або необов'язково заміщену C_{1-6} алкільну групу, більш переважно, атом водню або C_{1-6} алкільну групу, особливо переважно атом водню.

В формулі (I), відносна конфігурація замісника, представленого формулою $(R^1)(A)N-CO-B$, та замісника, явленого формулою $-N(R^2)(R^3)$ на циклопропановому кільці є цис або транс, переважно транс.

Сполука формули (I), яка має переважну відносну конфігурацію, представлена наступною формулою (IA).

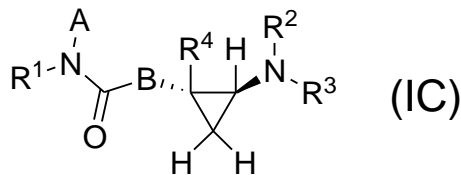
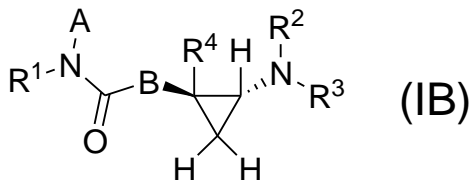
відносна конфігурація



в якій A, B, R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено вище.

Сполука (I) охоплює сполуку, яка має абсолютну конфігурацію, представлена наступною формулою (IB) або (IC), та її суміш в будь-якому співвідношенні.

абсолютна конфігурація



в якій A, B, R^1 , R^2 , R^3 та R^4 є такими, як визначено вище.

Переважні приклади сполуки (I) включають наступні сполуки.

[Сполука A]

Сполука (I), в якій

В являє собою кільце, вибране з тіофену, тіазолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, та кільце є необов'язково заміщеним C_{1-6} алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C_{1-6} алкільну групу);

A являє собою

(1) гетероциклічну групу (переважно, (i) 5- або 6-членну ароматичну гетероциклічну групу або (ii) 4 – 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, кожна з яких містить, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тіазолільну групу, тетрагідропіранільну групу, оксетанільну групу, оксадіазолільну групу, тієнільну групу, піридинільну групу, оксазолільну групу), необов'язково заміщену C_{1-6} алкільною(ими) групою(ами) (переважно, 1 або 2 C_{1-6} алкільними групами), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомами галогену) або

(2) C_{3-10} циклоалкільну групу (наприклад, циклопропільну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу), необов'язково заміщену атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену);

R^1 являє собою атом водню;

R^2 являє собою атом водню;

R^3 являє собою

(1) атом водню,

(2) C_{1-6} алкільну групу, заміщену однією C_{3-10} циклоалкільною групою (наприклад, циклопропілметильною групою),

(3) C_{1-6} алкільну групу, заміщену однією 4 – 6-членною неароматичною гетероциклічною групою (переважно, 4 – 6-членною неароматичною гетероциклічною групою, яка містить, як

утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, 1 або 2 гетроатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, тетрагідропіранілметильну групу),

(4) C₃₋₁₀ циклоалкільну групу (наприклад, циклобутильну групу, циклогексильну групу), необов'язково заміщену однією аміно групою, або

5 (5) 4 – 6-членну неароматичну гетероциклічну групу (переважно, 4 – 6-членну неароматичну гетероциклічну групу, яка містить, як утворюючий кільце атом крім атомів вуглецю, 1 або 2 гетроатомів, вибраних з атому азоту, атому сірки та атому кисню) (наприклад, тетрагідропіранільну групу, піперидинільну групу), необов'язково заміщену одним замісником, вибраним з

10 (a) C₁₋₆ алкільної групи, необов'язково заміщеної атомом(ами) галогену (переважно, від 1 до 3 атомами галогену), та

(b) C₃₋₁₀ циклоалкільної групи (наприклад, циклопропільної групи); та

R⁴ являє собою атом водню.

[Сполука В]

15 Сполука (I), в якій

В являє собою кільце вибране з

тіофену, тіазолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, де кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

20 А являє собою

(1) піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою), або

(2) цикlopentильну групу або циклогексильну групу, де кожна є необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену);

25 R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

R³ являє собою атом водню, циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу; та

30 R⁴ являє собою атом водню.

[Сполука С]

Сполука (I), в якій

В являє собою кільце, вибране з тіофену та тіазолу, та кільце є необов'язково заміщеним C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою);

35 А являє собою

(1) піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною C₁₋₆ алкільною(ими) групою(ами) (переважно, однією C₁₋₆ алкільною групою), або

(2) цикlopentильну групу або циклогексильну групу, де кожна є необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену (переважно, 1 або 2 атомами галогену);

40 R¹ являє собою атом водню;

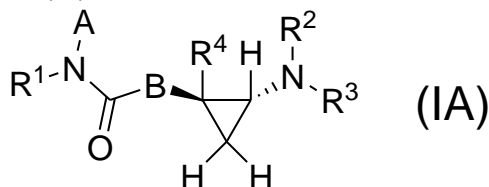
R² являє собою атом водню;

R³ являє собою циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу; та

45 R⁴ являє собою атом водню.

[Сполука D]

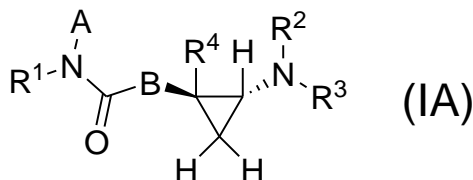
Сполука явлене формулою (IA)



50 в якій А, В, R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки А, та стерична конфігурація показує відносну конфігурацію, або її сіль.

[Сполука E]

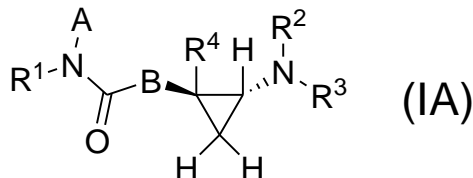
Сполука явлене формулою (IA)



в якій A, B, R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки B, та стерична конфігурацію показує відносну конфігурацію, або її сіль.

[Сполука F]

5 Сполука являє формулою (IA)



в якій A, B, R¹, R², R³ та R⁴ є такими, як визначено для сполуки C, та стерична конфігурацію показує відносну конфігурацію, або її сіль.

10 Сіль сполуки (I) являє собою переважно фармакологічно прийнятну сіль. Приклади такої солі включають солі з неорганічними основами, солі з органічними основами, солі з неорганічними кислотами, солі з органічними кислотами, та солі з основними або кислотними амінокислотами.

15 Переважні приклади солей з неорганічними основами включають солі лужних металів, такі як солі натрію, солі калію та подібні; солі лужно-земельних металів, такі як солі кальцію, солі магнію та подібні; солі алюмінію та солі амонію.

Переважні приклади солі з органічною основою включають солі з триметиламіном, триетиламіном, піридином, піколіном, етаноламіном, діетаноламіном, триетаноламіном, дициклогексиламіном, N, N'-добензилетилендіаміном тощо.

20 Переважні приклади солі з неорганічною кислотою включають солі з гідрохлоридною кислотою, гідробромідною кислотою, азотною кислотою, сірчаною кислотою, фосфорною кислотою тощо.

25 Переважні приклади солі з органічною кислотою включають солі з мурашиною кислотою, оцтовою кислотою, трифтороцтовою кислотою, фумаровою кислотою, щавелевою кислотою, винною кислотою, малеїною кислотою, лимонною кислотою, бурштиною кислотою, яблучною кислотою, метансульфоною кислотою, бензолсульфоною кислотою, п-толуолсульфоною кислотою тощо.

Переважні приклади солі з основною амінокислотою включають солі з аргініном, лізином, орнітином тощо.

30 Переважні приклади солі з кислотною амінокислотою включають солі з аспарагіною кислотою, глутаміною кислотою тощо.

Сіль сполуки (I) являє собою переважно сіль з неорганічною кислотою (переважно, гідрохлоридною кислотою) або органічною кислотою (переважно, трифтороцтовою кислотою).

35 Сполука (I) може використовуватись у вигляді проліків. Проліки сполуки (I) являють собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за реакцією внаслідок дії ферменту, шлункової кислоти, тощо в фізіологічних умовах в живому організмі, тобто, сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок окиснення, відновлення, гідролізу тощо, залежності від ферменту; сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) за рахунок гідролізу тощо, внаслідок дії шлункової кислоти тощо. проліки сполуки (I) можуть являти собою сполуку, отриману шляхом обробки аміно групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілюванням або фосфорилуванням (наприклад, сполуку, в якій аміно група сполуки (I) є ейкозаноїльованою, аланільованою, пентиламінокарбонільованою, (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метоксикарбонільованою, тетрагідрофуранільованою, піролідилметильованою, півалоїлоксиметильованою або трет-бутильованою, тощо); сполуку, отриману шляхом обробки гідрокси групи в сполуці (I) ацилюванням, алкілюванням, фосфорилуванням або боруванням (наприклад, сполука в якій гідрокси група сполуки (I) є ацетильованою, пальмітоїльованою, пропаноїльованою, півалоїльованою, сукцинільованою, фумарильованою, аланільованою або диметиламінометилкарбонільованою); сполуку, отриману шляхом обробки карбокси групи в сполуці (I) естерифікацією або амідуванням (наприклад, сполука в якій карбокси група сполуки (I) є естерифікованою етилом, естерифікованою фенолом, естерифікованою карбоксиметилем, естерифікованою диметиламінометилем, естерифікованою півалоїлоксиметилем,

50

естерифікованою етоксикарбонілоксетилом, естерифікованою фталідилом, естерифікованою (5-метил-2-оксо-1,3-діоксолан-4-іл)метилом, естерифікованою циклогексиксикарбонілетилом або метиламідованою); тощо. Будь-яка з даних сполук можуть бути отримані зі сполуки (I) за самим по собі відомим способом.

5 Проліки сполуки (I) також можуть являти собою сполуку, яка перетворюється в сполуку (I) в фізіологічних умовах, таких як ті, які описані у Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecular Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990)...

Сполука може бути міченою ізотопом (наприклад, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , ^{11}C , ^{18}F , тощо) або подібним.

10 Сполуку (I), мічену або заміщену ізотопом, можуть використовувати як, наприклад, трейсер для застосування в позитронній емісійній томографії (PET) (PET трейсер), та є корисними в галузях медичних діагностик та подібних.

Сполука (I) може бути безводною або гідратом. Сполука (I) може бути сольватованою або несольватованою. До того ж, сполука (I) може бути дейтерованою сполукою.

15 Сполука (I) може бути кристалічною. Самостійні кристалічні форми та поліморфні суміші обидві є включеними в сполуку (I). Кристали можуть отримувати шляхом кристалізації сполуки (I) відповідно до способів кристалізації, по суті відомих.

Крім того, сполука (I) може являти собою фармацевтично прийнятний співкристал або сіль співкристалу. В даному документі, співкристал або сіль співкристалу означає кристалічну речовину, яка складається з двох або більше конкретних речовин, які є твердими при кімнатній температурі, де кожна речовина має різні фізичні властивості (наприклад, структуру, температуру плавлення, питому теплоту плавлення, гігроскопічність, розчинність, стабільність тощо). Співкристал та сіль співкристалу можуть отримувати за по суті відомим способом співкристалізації.

25 Коли сполука (I) включає ізомери, такий як такі як оптичні ізомери, стереоізомери, регіоізомери, ротаційні ізомери, геометричні ізомери тощо, один з ізомерів та суміші також охоплюються сполукою (I).

Сполука або її проліки (далі в даному документі вживають просто скорочено як сполука за представленим винаходом) має низьку токсичність (наприклад, гостру токсичність, хронічну токсичність, генетичну токсичність, репродуктивну токсичність, кардіотропну токсичність, канцерогенність), та може використовуватись як є або у вигляді фармацевтичної композиції (в представленому описі, іноді скорочують як "лікарський засіб за представленим винаходом") після змішування з фармакологічно прийнятним носієм або подібним, та, таким чином, безпечно вводять ссавцям (наприклад, людині, миші, щуру, кролику, собаці, коту, корові, коню, свині, мавпі), як агент для профілактики або лікування різних захворювань, зазначених нижче.

35 Приклади фармацевтично прийнятного носія в даному документі, включають загальні органічні або неорганічні речовини носія, які традиційно використовують як матеріали препарату. Приклади таких матеріалів включають: ексципієнти, змащувальні речовини, зв'язуючі агенти та розпушувачі для твердих препаратів; розчинники, солюбілізуючі агенти, суспендуючі агенти, ізотонічні агенти, буферні агенти, пом'якшуючі агенти, тощо для рідких препаратів. Крім того, якщо є необхідним, також можуть використовувати традиційні добавки, такі як консерванти, антиоксиданти, барвники, підсолоджувачі тощо.

40 Переважні приклади носіїв включають наступні: лактозу, сахарозу, D-маніт, D-сорбіт, крохмаль, α -крохмаль, декстрин, кристалічну целюлозу, низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлозу, аравійську камедь, пуллулан, легку безводну кремнієву кислоту, синтетичний силікат алюмінію, та магнію метасилікат алюмінат.

Переважні приклади змащувальної речовини включають магнію стеарат, кальцію стеарат, тальк, колоїдний діоксид кремнію тощо.

50 Переважні приклади зв'язуючого агента включають наступні: α -крохмаль, сахарозу, желатин, аравійську камедь, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, натрію карбоксиметилцелюлози, кристалічну целюлозу, сахарозу, D-маніт, трегалозу, декстрин, пуллулан, гідроксипропілцелюлозу, гідроксипропілметилцелюлозу та полівінілпіролідон.

Переважні приклади розпушувачів включають наступні: лактозу, сахарозу, крохмаль, карбоксиметилцелюлозу, кальцію карбоксиметилцелюлозу, кроскармелозу натрію, натрію карбоксиметилкрохмаль, легку безводну кремнієву кислоту, та низько-заміщену гідроксипропілцелюлозу.

55 Переважні приклади розчинників включають наступні: воду для ін'єкцій, фізіологічний сольовий розчин, розчин Рінгера, спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, кунжутну олію, кукурудзяну олію, оливкову олію, та олію бавовника.

Переважні приклади солюбілізуючих агентів включають наступні: поліетиленгліколь, пропіленгліколь, D-маніт, трегалозу, бензилбензоат, етанол, триамінометан, холестерин, триетаноламін, карбонат натрію, цитрат натрію, саліцилати натрію та ацетат натрію.

5 Переважні приклади суспендуючих агентів включають поверхнево-активні речовини, такі як стеарилтриетаноламін, натрію лаурилсульфат, лауриламінпропіонову кислоту, лецитин, бензалконію хлорид, бензетонію хлорид, гліцерину моностеарат та подібні; гідрофільні полімери, такі як полівініловий спирт, полівінілпіролідін, карбоксиметилцелюлози натрію, метилцелюлозу, гідроксиметилцелюлозу, гідроксietилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу та подібні; полісорбати, та поліоксietилен гідрогеновану рицинову олію.

10 Переважні приклади ізотонічних агентів включають хлорид натрію, гліцерин, D-маніт, D-сорбіт та глюкозу.

Переважні приклади буферного агента включають буферні розчини, такі як фосфатні, ацетатні, карбонатні та цитратні буфери.

Переважні приклади пом'якшуючого агента включають бензиловий спирт.

15 Переважні приклади консервантів включають складні ефіри пара-гідроксибензойної кислоти, хлорбутанол, бензиловий спирт, фенетиловий спирт, дегідрооцтову кислоту та сорбінову кислоту.

Переважні приклади антиоксидантів включають сульфіти та аскорбати.

20 Переважні приклади барвників включають розчинні у воді харчові анілінові барвники (наприклад, харчові барвники, такі як харчовий червоний № 2 та № 3, харчовий жовтий № 4 та № 5, харчовий блакитний № 1 та № 2 тощо), не розчинні у воді протравні лакоутворюючі барвники (наприклад, солі алюмінію зазначених вище розчинних у воді харчових анілінових барвників), природні барвники (наприклад, β-каротин, хлорофіл, оксид заліза III) тощо.

25 Переважні приклади підсолоджуючих агентів включають сахаринат натрію, дикалію гліциризинат, аспартам та стевію.

30 Приклади дозованої форми лікарського засобу за представленим винаходом включають пероральні препарати, такі як таблетки, (в тому числі сублінгвальна таблетка, таблетка, що розпадається в ротовій порожнині), капсули (включаючи м'які капсули, мікрокапсули), гранули, порошки, пастилки, сиропи, емульсії, суспензії та подібні; та парентеральні агенти, такі як ін'єкції (наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, внутрішньом'язової ін'єкції, внутрішньочеревні ін'єкції, крапельні інфузії), зовнішнього застосування препарат (наприклад, дермальний препарат, мазь), супозиторії (наприклад, ректальні супозиторії, вагінальні супозиторії), пелета, назальний препарат, легеневий препарат (інгаляційний), очні краплі тощо, які можуть бути, відповідно, безпечно вводити перорально або парентерально.

35 Дані препарати можуть являти собою препарат контрольованого вивільнення (наприклад, з уповільненим вивільненням мікрокапсули), такі як препарат з негайним вивільненням, препарат з уповільненим вивільненням тощо.

40 Лікарський засіб за представленим винаходом можуть бути виготовлені за допомогою звичайних методів в галузі технології приготування препаратів, наприклад, способи, перераховані в Японській фармакопеї тощо.

Вміст сполуки за представленим винаходом в лікарському засобі за представленим винаходом змінюється в залежності від лікарської форми, дозування сполуки за представленим винаходом, тощо. Наприклад, становить приблизно від 0,1 мас. % до 100 мас. %.

45 Сполука за представленим винаходом має виключну інгібуючу дію щодо LSD1 та можуть використовуватися як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування різних захворювань у ссавців (таких як людина, миша, щур, кролик, собака, кішка, корова, кінь, свиня, мавпа). Крім того, оскільки сполука за представленим винаходом демонструє низьку інгібуючу активність щодо моноаміноксидази A (MAO-A) та моноаміноксидази (MAO-B) та високу селективність LSD1, він викликає менше побічних ефектів.

50 Крім того, сполука за представленим винаходом, як очікується, демонструє, після передачі в мозок, пригнічення зниження метилування гістона H3K4 та пригнічення зниження рівня експресії mPDK GAD1, які є отриманими інгібуванням LSD1. В результаті, він також прийнятний як лікарський засіб заснований на виключних діях, таких як нейронні функції, підвищення пластичності нейронів, стимулювання нейрогенеза та сприяння продукування BDNF.

55 Крім того, сполука за представленим винаходом може, після передачі в мозок, пригнічувати зменшення метилування гістона H3K9, отриманого з інгібування LSD1. В результаті, він є ефективним при лікуванні деяких захворювань, пов'язаних зі зменшенням метилування H3K9.

60 Сполука за представленим винаходом може використовуватись як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування раку. Приклади раку включають рак молочної залози, рак простати, рак підшлункової залози, рак шлунка, рак легенів, колоректальний рак, ректальний

рак, рак стравоходу, рак дванадцятипалої кишки, рак язика, рак глотки, пухлину головного мозку, шванному, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені, рак печінки, рак нирки, рак протоки жовчі, рак тіла матки, рак шийки матки, рак яєчників, рак сечового міхура, рак шкіри, гемангіому, злоякісну лімфому, злоякісну меланому, рак щитовидної залози, пухлину кістки, ангіофіброму, ретинобластому, рак статевого члена, солідний рак у дітей, саркому Капоші, пов'язану зі СНІДом саркому Капоші, пухлину верхньощелепної пазухи, фіброзну гістіоцитому, лейоміосаркому, рабдоміосаркому та лейкоїдну. Серед них, сполука переважно може використовуватись для лікування раку передміхурової залози, лейкоїд, та злоякісної лімфоми.

Відомо, що рівень H3K4me2, який є субстратом LSD1, та покращення пам'яті корелюються (Nature 2007, Vol. 447, page 175), та сполука за представленим винаходом, яка має виключну інгібуючу дію щодо LSD1 також можуть бути використані як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування нейродегенеративних захворювань.

Сполука за представленим винаходом може використовуватись як терапевтичний засіб для лікування анемії. Приклади анемії включають серповидно-клітинну анемію та бета-таласемію.

Сполука за представленим винаходом може використовуватись як терапевтичний засіб для лікування захворювань центральної нервової системи. Він є корисним як профілактичний або терапевтичний засіб для лікування захворювань, таких як

(1) психічні захворювання [наприклад, депресія, велика депресія, біполярна депресія, дистимічний розлад, емоційний розлад (сезонне афективний розлад тощо), рекурентна депресія, післяпологова депресія, стресовий розлад, депресійний симптом, манія, тривожність, генералізований тривожний розлад, синдром тривожності, розлад настрою, панічний розлад, фобії, соціальна фобія, соціальний тривожний розлад, obsесивний розлад, синдром посттравматичного стресу, посттравматичний стресовий розлад, синдром Туретта, розлад адаптації, біполярний розлад, невроз, шизофренія (наприклад, позитивний симптом, негативний симптом, когнітивні розлади), синдром хронічної втоми, невроз страху, компульсивний невроз, панічний розлад, тривожний симптом, тривожний психічний стан, емоційна ненормальність, циклотимія, нервовий еретизм, втрата свідомості, наркоманія, низький рівень статевого потягу, синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD), психотична велика депресія, вогнетривка велика депресія, резистентна до лікування депресії],

(2) нейродегенеративні захворювання [наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Альцгеймера типу старечого слабоумства, хвороба Паркінсона, хвороба Хантінгтона (хорея Хантінгтона), мульти-деменція, лобно-скронева деменція, лобно-скронева деменція з паркінсонізмом, прогресуючий супрануклеарний параліч, синдром Піка, синдром Німана-Піка, кортикобазальна дегенерація, судинна деменція, постенцефалітичний паркінсонізм, деменція з тільцями Леві, деменція з BIL, бічний аміотрофічний склероз (ALS), хвороба рухового нейрона (MND), хвороба Крейтцфельда-Якоба або хвороба пріонів, церебральний параліч, прогресуючий супрануклеарний параліч, розсіяний склероз, спіноцеребеллярна дегенерація (наприклад, дентато-рубро-палідо-люїсова атрофія)],

(3) порушення розвитку, зокрема, захворювання з розумовими відхиленнями (наприклад, розладами аутистичного спектру, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабукі, синдром ламкої Х, синдром Кліфстра, нейрофіброматоз 1 типу, синдром Нунан, туберозний склероз),

(4), пов'язані з віком та пізнанням розлади пам'яті [наприклад, вікові розлади пам'яті, старече слабоумство],

(5) порушення сну [наприклад, внутрішні розлади сну (наприклад, психофізіологічне безсоння тощо), зовнішній розлад сну, розлади циркадного ритму (наприклад, синдром зміни часового поясу (зміни часових поясів), розлад сну при позмінній роботі, нерегулярний сон-неспання візерунок, фазовий синдром затримки сну, підвищення фази синдрому сну, не 24-годинні сон-неспання розлади, тощо), парасомнія, розлади сну, пов'язані з внутрішнім медичним або психічним розладом (наприклад, хронічна обструктивна хвороба легень, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, цереброваскулярне слабоумство, шизофренія, депресія, невроз страху), стрес безсоння, безсоння, неврози безсоння, синдром апное сну],

(6) пригнічення дихання, викликане анестетиками, травматичне захворювання, або нейродегенеративними захворюваннями тощо,

(7) епілепсія (наприклад, синдром Дравета), черепно-мозкова травма, крововилив в мозок, невротична анорексія, розлад харчової поведінки, анорексія, булімія, інші розлади харчової поведінки, алкогольна залежність, зловживання алкоголем, алкогольна амнезія, алкогольна параноя, алкогольна переважність, алкогольна абстиненція, алкогольне божевілля, алкогольна інтоксикація, алкогольні ревності, алкогольна манія, психічний розлад алкогольної залежності, алкогольне божевілля, залежність від лікарських засобів, наркотичне сп'яніння, фармакофілія,

фармакофобія, фармакоманія, синдром відміни наркотиків, мігрень, головний біль стресу, кататонічний головний біль, діабетична нейропатія, ожиріння, діабет, м'язовий спазм, хвороба Мен'єра, вегетативна атаксія, алопеція, глаукома, втрата слуху, гіпертонія, захворювання серця, тахікардія, застійна серцева недостатність, гіпервентиляція, бронхіальна астма, апное, синдром раптової смерті зовні здорової дитини, запальні захворювання, алергічні захворювання, імпотенція, клімактеричний розлад, безпліддя, рак, синдром імунodefіциту, викликана ВІЛ інфекція, синдром імунodefіциту, викликаний стрес, цереброспинальний менінгіт, акромегалія, нетримання сечі, метаболічний синдром, остеопороз, виразкова хвороба, синдром подразненого кишечника, запальне захворювання кишечника, неспецифічний виразковий коліт, хвороба Крона, стресовий розлад шлунково-кишкового тракту, стресова блювота, стресова виразка, діарея, запори, післяопераційний ілеус тощо.

Сполука за представленим винаходом є особливо корисним як засіб для профілактики або лікування захворювань, таких як шизофренія, порушення розвитку, зокрема, захворювань, які мають інтелектуальне порушення (наприклад, розлади аутистичного спектру, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабукі, ламкою Х синдром, синдром Кліфстра, нейрофіброматоз типу 1, синдром Нунана, туберозний склероз), нейродегенеративні захворювання (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, спіноцеребеллярна дегенерація (наприклад, дентато-рубро-палідо-львісова атрофія) та хвороба Хантінгтона (хорея Хантінгтона)), епілепсія (наприклад, синдром Дравета) або залежність від лікарського засобу, тощо.

Оскільки сполука за представленим винаходом демонструє виключну інгібуючу активність щодо LSD1, як очікується, демонструє виключні ефекти лікування для зазначених вище захворювань.

Доза сполуки за представленим винаходом варіюється в залежності від суб'єкта введення, шляхів введення, цільових захворювань, симптомів, тощо. Наприклад, для перорального введення у дорослих пацієнтів з раком, як правило, разова доза становить приблизно від 0,01 до 100 мг/кг маси тіла, переважно від 0,1 до 50 мг/кг маси тіла, ще більш переважно від 0,5 до 20 мг/кг маси тіла, та дане дозування переважно вводять від 1 до 3 разів на день.

Сполука за представленим винаходом може використовуватись в комбінації з лікарським засобом, таким, як хіміотерапевтичний засіб, імунотерапевтичний засіб, лікарський засіб інгібування дії фактора росту клітин та їх рецептора (далі скорочено як супутній лікарський засіб).

При поєднанні сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, мають місце наступні позитивні ефекти, такі як

(1) доза може бути зменшена в порівнянні з окремим введенням сполуки за представленим винаходом або супутнім лікарським засобом,

(2) препарат, який необхідно поєднувати зі сполукою за представленим винаходом, може бути вибраний відповідно до стану пацієнтів (м'який випадок, важкий випадок тощо),

(3) період лікування може бути встановлено більшим, вибираючи супутній лікарський засіб, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(4) стійкий лікувальний ефект може бути розроблений шляхом вибору супутнього лікарського засобу, який має різну дію та механізм в порівнянні зі сполукою за представленим винаходом,

(5) синергічний ефект може бути забезпечений за допомогою комбінованого застосування сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу тощо, може бути досягнуто.

Надалі в даному документі сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, який використовується в комбінації, згадуються як "комбінація агент за представленим винаходом".

При використанні комбінації агент за представленим винаходом, час введення сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу не обмежена, та сполука за представленим винаходом або його фармацевтична композиція та супутній лікарський засіб або його фармацевтична композиція може призначатись суб'єкту для введення одночасно, або їх можна вводити в різний час. Доза супутнього лікарського засобу може бути визначеною в залежності від дози, використовуваної клінічно, та може бути відповідним чином вибраною в залежності від суб'єкта введення, шляхів введення, захворювання, комбінації тощо.

Режим введення комбінації агента за представленим винаходом, не має особливих обмежень, та досить, що сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб поєднують при введенні. Приклади такого режиму введення включають наступні способи:

(1) введення одного препарату, отриманого шляхом одночасної обробки сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб, (2) одночасне введення двох видів

препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, одним і тим же способом введення, (3) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо вироблені, за тим же шляхом введення в шаховому порядку, (4) одночасне введення два види препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які були окремо проведені, різними шляхами введення, (5) введення двох видів препаратів сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, які мають були окремо отримані, різними шляхами введення в шаховому порядку (наприклад, введення в порядку сполуки за представленим винаходом та супутнього лікарського засобу, або в зворотному порядку) тощо.

Доза супутнього лікарського засобу може бути відповідним чином визначена на підставі дози, використовуваної в клінічних ситуаціях. Співвідношення в суміші сполуки за представленим винаходом та супутній лікарський засіб може бути відповідним чином визначена в залежності від об'єкта введення, шляхи введення, цільового захворювання, симптому, комбінації тощо.

Наприклад, вміст сполуки за представленим винаходом в комбінації агента за представленим винаходом, відрізняється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до приблизно 20 мас. %, в розрахунку на препарат.

Вміст супутнього лікарського засобу в комбінації з агентом за представленим винаходом, відрізняється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 0,01 до приблизно 100 мас. %, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 50 мас. %, ще більш переважно від приблизно 0,5 до близько 20 мас. %, в розрахунку на препарат.

Вміст добавок, таких як носій тощо, в комбінованому засобі за представленим винаходом змінюється в залежності від форми препарату, та зазвичай становить від приблизно 1 до приблизно 99,99 мас. %, переважно від приблизно 10 до приблизно 90 мас. %, в розрахунку на препарат.

Коли сполука за представленим винаходом та супутній лікарський засіб готують окремо складені в препарати, їх вміст є аналогічним, описаним вище.

Приклади хіміотерапевтичних агентів включають алкілюючі агенти (наприклад, хлорметин, хлорметин-N-оксиду гідрохлорид, хлорамбутил, циклофосфамід, іфосфамід, тіотеп, карбоквон, імпротсульфану тозилат, бусульфат, німустину гідрохлорид, мітобронітол, мелфалан, дакарбазин, ранімустин, естрамустинофосфат натрію, тріетіленмеламін, кармустин, ломустин, стрептозоцин, піпоброман, етоглюцид, карбоплатин, цисплатин, мібоплатин, недаплатин, оксаліплатин, альтретамін, амбамустин, дипроспід, гідрохлорид, фотемустин, преднімустин, пумітепа, рибомустин, темозоломід, треосульфат, трофосфамід, зиностатин, стимуламер, адозелезін, цистемустин, бізелезин), метаболічні антагоністи (наприклад, меркаптопурин, 6-меркаптопурину рибозид, тіоінозин, метотрексат, пеметрексед, еноцитабін, цитарабін, цитарабін оксифосфата, аєцитабін, гідрохлорид, 5-ФУ препарат (наприклад, фторурацил, тегафур, UFT, доксіфлуридин, кармофур, галоцитабін, емітефур, капецитабін), аміноптерин, нелзарабін, лейковорин кальцію, таблоїд, бутонин, фолінат кальцію, левофолінат кальцію, кладрибін, емітефур, флударабін, гемцитабін, гідроксикарбамід, пентостатин, піритрексим, ідоксуридин, мітогуазон, тіазофурин, амбамустин, бендамустин), протипухлинні антибіотики (наприклад, актиноміцин D, актиноміцин C, мітоміцин C, хромоміцин A3, блеоміцину гідрохлорид, блеоміцину сульфат, пепломіцину сульфат, даунорубіцину гідрохлорид, доксорубіцину гідрохлорид, акларубіцину гідрохлорид, пірарубіцину гідрохлорид, епірубіцину гідрохлорид, неокарціностатин, мітраміцин, саркоміцин, карцинофілін, мітотан, зорубіцину гідрохлорид, мітоксантрон, гідрохлорид, ідарубіцину гідрохлорид), та отримані з рослин, протипухлинні агенти (наприклад, етопозид, етопозиду фосфат, вінбластину сульфат, вінкрістину сульфат, віндезину сульфат, теніпозид, паклітаксел, доцетаксел, вінорелбін).

Приклади імунотерапевтичного агента включають піцибаніл, хрестин, шизофілан, лентинан, убенімекс, інтерферон, інтерлейкін, колонієстимулюючий фактор макрофагів, колонієстимулюючий фактор гранулоцитів, еритропоетин, лімфотоксин, вакцина БЦЖ, *Corynebacterium parvum*, левамизол, полісахарид K, прокодазол та анти-CTLA4 антитіло.

Приклади "лікарського засобу, інгібуючої дії фактора росту клітин та його рецептору" включають анти-VEGF-антитіло (наприклад, бевацизумаб), анти-HER2 антитіло (наприклад, трастузумаб, пертузумаба), анти-EGFR антитіло (наприклад, цетуксимаб, панітумумаб, матузумаб, німотузумаб), анти-VEGFR антитіло, анти-HGF антитіло, іматинібу мезилат, ерлотиніб, гефітініб, сорафеніб, сунітиніб, дазатиніб, лапатиніб, ваталаніб, 4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-6-метокси-7-[3-(1-піролідиніл)пропокси]хіназолін (AZD-2171), лестаутиніб,

пазопаніб, канертиніб, тандутиніб, 3-(4-бром-2,6-дифторбензилокси)-5-[3-[4-(1-піролідиніл)бутил]уреїдо]ізогіазол-4-карбоксамід (CP-547 632), акситиніб, N-(3,3-диметил-2,3-дигідро-1H-індол-6-іл)-2-(піридин-4-ілметіламіно)піридин-3-карбоксамід (AMG-706), нілотиніб, 6-[4-(4-етилпіперазин-1-ілметил)феніл]-N-[1 (R)-фенілетил]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін (AEE-788), ведетаніб, темсіролімус, еверолімус, ензастаурин, N-[4-[4-(4-метилпіперазин-1-іл)-6-(3-метил-1H-піразол-5-іл)піримідин-2-ілсульфаніл]феніл]ціклопропанкарбоксамід (VX-680), 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-фторфеніл)карбамоїлметіл]-1H-піразол-3-іл]хіназолін-7-ілокси]пропіл]-N-етиламін]етил фосфат (AZD-1152), 4-[9-хлор-7-(2,6-дифторфеніл)-5H-примідо[5,4-d][2]бензазепін-2-іл]бензойна кислота (MLN-8054), N-[2-метокси-5-[(E)-2-(2,4,6-триметоксифеніл)вінілсульфонілметил]феніл]-гліцин натрієва сіль (ON-1910Na), 4-[8-циклопентил-7(R)-етил-5-метил-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропротеридин-2-іламіно]-3-метокси-N-(1-метілпіперидін-4-іл)бензамід (BI-2536), 5-(4-бром-2-хлорфеніламіно)-4-фтор-1-метил-1H-бензімідазол-6-карбогідроксимова кислота 2-гідроксіетиловий складний ефір (AZD-6244), N-[2(R),3-дигідроксипропокси]-3,4-дифтор-2-(2-фтор-4-йодфеніламіно)бензамід (PD-0325901) та еверолімус (RAD001).

Приклади супутнього лікарського засобу для захворювань центральної нервової системи включають наступні.

бензодіазепін (хлордіазепоксид, діазепам, клоразепат калію, лоразепам, клоназепам, алпразолам тощо), L-типу інгібітор кальцієвих каналів (прегабалін тощо), трициклічний або тетрациклічний антидепресант (іміпраміну гідрохлорид, амітриптиліну гідрохлорид, дезипраміну гідрохлорид, кломіпраміну гідрохлорид тощо), селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну (флувоксаміну малеат, флуоксетину гідрохлорид, циталопраму гідробромід, сертраліну гідрохлорид, пароксетину гідрохлорид, есциталопраму оксалат тощо), інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (венлафаксину гідрохлорид, дулоксетину гідрохлорид, десвенлафаксину гідрохлорид тощо), інгібітор зворотного захоплення норадреналіну (ребоксетину мезілат тощо), міртазапін, тразодону гідрохлорид, нефазодону гідрохлорид, бупропиону гідрохлорид, сетипіліну малеат, агоніст 5-HT_{1A} (буспірону гідрохлорид, тандоспірону цитрат, осемозотану гідрохлорид тощо), антагоніст 5-HT₃ (ціамемазин тощо), некардіоселективний β-блокатор (пропранололу гідрохлорид, окспренололу гідрохлорид тощо), антагоніст гістаміну H₁ (гідроксизина гідрохлорид тощо), терапевтичний лікарський засіб при шизофренії (аміназин, галоперидол, сульпірид, клозапін, тріфтороперазіну гідрохлорид, флуфеназину гідрохлорид, оланзапін, кветіапіну фумарату, рисперидон, арипіпразол тощо), антагоніст CRF, інший заспокійливий препарат (мепробамат тощо), тахікініновий антагоніст (MK-869, саредутант тощо), ліки, які діють на метаботропні глутаматні рецептори, антагоніст CCK, антагоніст B₃ адреналіну (амібегрону гідрохлорид тощо), інгібітор GAT-1 (гідрохлориду тіагабін тощо), інгібітор кальцієвих каналів N-типу, інгібітор карбоангідрази II, агоніст NMDA-гліцин-сайта, антагоніст NMDA (мемантін тощо), периферичний агоніст бензодіазепінових рецепторів, антагоніст вазопресину, антагоніст вазопресину V1B, антагоніст вазопресину V1a, інгібітор фосфодіестерази, антагоніст опіоїдних рецепторів, агоніст опіоїдних рецепторів, уридин, агоніст рецептора нікотинової кислоти, гормони щитовидної залози (T₃, T₄), ТТГ, ТРГ (Hirtonin, Ceredist), інгібітор MAO (фенелзин, транілципроміну сульфат, моклобемід тощо), антагоніст 5-HT_{2A}, зворотний агоніст 5-HT_{2A}, інгібітор COMT (ентакапон тощо), терапевтичний лікарський засіб для біполярного розладу (карбонат літію, натрію вальпроат, ламотриджин, рілузол, фелбамат тощо), антагоніст канабіноїдних рецепторів CB₁ (римонабант тощо), інгібітор FAAH, інгібітор натрієвих каналів, анти-ADHD препарат (метилфенидату гідрохлорид, метамфетаміну гідрохлорид тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування алкогольної залежності, терапевтичний препарат для лікування аутизму, терапевтичний препарат для лікування синдрому хронічної втоми, терапевтичний лікарський засіб для спазму, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому фіброміалгії, терапевтичний лікарський засіб для лікування головного болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування безсоння (етизолам, зопіклон, триаололам, золпідем, рамелтеон, індіплон тощо), терапевтичний лікарський засіб для відмови від куріння, терапевтичний лікарський засіб для лікування міастенії, терапевтичний лікарський засіб для лікування інфаркту головного мозку, терапевтичний лікарський засіб для лікування манії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіперсомнії, терапевтичний лікарський засіб для лікування болю, терапевтичний лікарський засіб для лікування дистимії, терапевтичний лікарський засіб для лікування вегетативної атаксії, терапевтичний лікарський засіб для лікування чоловічої та жіночої сексуальної дисфункції, терапевтичний лікарський засіб для лікування мігрені, терапевтичний лікарський засіб для лікування патологічного картяра, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому неспокійних ніг, терапевтичний лікарський засіб для лікування залежності від психоактивних

речовин (варениклін тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування станів пов'язаних з алкоголем, терапевтичний лікарський засіб для лікування синдрому подразненої товстої кишки, терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Альцгеймера (донепезил, галантамін, мемантін тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Паркінсона, 5 терапевтичний лікарський засіб для лікування хвороби Хантінгтона (хореї Хантінгтона), терапевтичний лікарський засіб для лікування ALS (рілузол тощо, нейротрофічний фактор тощо), протиепілептичний препарат (фенобарбітал, феноїтоїн, вальпроєва кислота, клоназепам, топірамат, габапентин, фенобарбіталу етосуксимід тощо), терапевтичний лікарський засіб для лікування ліпідної аномалії, такі як зниження рівня холестерину (препарат серії статинів 10 (правастатин натрію, аторвастатин, симвастатин, розувастатин тощо), фібрати (клофібрат тощо), інгібітор сквалєну синтетики), терапевтичний лікарський засіб для лікування аномальної поведінки або пригнічення дромоманії внаслідок деменції (седативні засоби, заспокійливий лікарський засіб тощо), інгібітор апоптозу, лікарський засіб проти тучності, терапевтичний лікарський засіб для лікування діабету, терапевтичний лікарський засіб для лікування 15 гіпертензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування гіпотензії, терапевтичний лікарський засіб для лікування ревматизму (DMARD), протираковий засіб, терапевтичний лікарський засіб для лікування паратиреоїдного розладу (PTH), антагоніст рецептора кальцію, статевий гормон або його похідна (прогестерон, естрадіол, естрадіолу бензоат тощо), диференціювання нейронів промотора, промотор нервової регенерації, нестероїдний протизапальний лікарський 20 засіб (мелоксикам, теноксикам, індометацин, ібупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспірин, індометацин тощо), стероїди (дексаметазон, кортизону ацетат тощо), антицитокіновий лікарський засіб (інгібітор TNF, інгібітор MAP-кінази тощо), лікарський засіб антитіла, нуклеїнова кислота або похідна нуклеїнової кислоти, аптамерний лікарський засіб тощо.

Вищезгаданий супутній лікарський засіб може використовуватись в комбінації двох або 25 більше видів у відповідному співвідношенні.

Коли сполука за представленим винаходом використовується в комбінації з супутнім лікарським засобом, відповідні дозування можуть бути знижені в межах безпечного діапазону з урахуванням протилежних ефектів відповідних препаратів. В результаті, протилежний ефект, викликаний цими агентами, можна безпечно запобігти.

Сполука за представленим винаходом також може бути використовуватись в поєднанні з не медикаментозною терапією. Конкретні приклади немедикаментозних терапій включають (1) операцію; (2) гіпертонічну хімічну терапію з використанням ангіотензину II тощо; (3) генну терапію; (4) гіпертермічну терапію; (5) кріотерапію; (6) спосіб лазерної абляції; (7) променеву терапію; та (8) імунотерапію.

[Спосіб отримання]

Спосіб отримання сполуки за представленим винаходом є поясненим нижче. Кваліфікований фахівець в даній галузі зможе отримати сполуку (I) відповідно до способів, показаних на кожній стадії наступних способів отримання та прикладів, або способів аналогічних їм.

40 Вихідні речовини та реагенти, які використовуються на кожній стадії наступних способів отримання, а також отримані сполуки кожна можуть утворювати сіль. Приклади такої солі включають ті, які є подібними до солей зазначених вище сполук за представленим винаходом тощо.

45 Коли сполука, отримана на кожній стадії є вільною сполукою, то вона може бути перетворена на бажану сіль за по суті відомим способом. З іншого боку, коли сполука, отримана на кожній стадії, є сіллю, то вона може бути перетворена у вільну форму або в інший бажаний тип солі, що викликає зацікавленість, за по суті відомим способом.

Тоді як сполуки, отриману на кожній стадії, можуть безпосередньо використовувати в наступній реакції у вигляді її реакційної суміші або сирого продукту, сполуки, отриманої на кожній стадії, яка може бути виділена та/або очищена відповідно до стандартних способів з реакційної суміші за способами відокремлення, такими як концентрація, кристалізація, перекристалізація, дистиляція, екстрагування розчинником, фракціонування, хроматографія тощо.

55 Коли сполуки вихідних речовин або реагентів для кожної стадії є комерційно доступними, дані комерційно доступні продукти можуть бути використані безпосередньо.

Для реакції на кожній стадії, час реакції може відрізнятися в залежності від реагента або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 хвилини до 72 годин, переважно від 10 хвилин до 8 годин, якщо не вказано інше.

Для реакції на кожній стадії, температура реакції може відрізнятися в залежності від реагента або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від -78°C до 300°C , переважно від -78°C до 150°C , якщо не вказано інше.

5 Для реакції на кожній стадії, тиск може відрізнятися в залежності від реагента або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 атм. до 20 атм., переважно від 1 атм. до 3 атм., якщо не вказано інше.

10 Для реакції на кожній стадії іноді використовують, наприклад, устаткування для мікрохвильового синтезу, таке як ініціатор виробництва Biotage тощо. При цьому, температура реакції варіює в залежності від реагентів або розчинників, які використовують, та становить, як правило, від кімнатної температури до 300°C , переважно від 50°C до 250°C , якщо не вказано інше. При цьому, час реакції варіює в залежності від реагента або розчинника, який використовують, та становить, як правило, від 1 хвилини до 48 годин, переважно від 1 хвилини до 8 годин, якщо не вказано інше.

15 Для реакції на кожній стадії, якщо не зазначено інше, реагенти використовують в кількості від 0,5 еквівалентів до 20 еквівалентів, переважно від 0,8 еквівалентів до 5 еквівалентів, по відношенню до субстрату. Коли реагент використовують як каталізатор, то реагент використовують в кількості від 0,001 еквівалентів до 1 еквівалента, переважно від 0,01 еквівалентів до 0,2 еквівалентів, по відношенню до субстрату. Коли реагент, крім того, служить як розчинник реакції, то реагент використовують в кількості як розчинник.

20 Для реакції на кожній стадії, реакцію здійснюють без розчинника або шляхом розчинення або суспендування вихідної речовини у відповідному розчиннику, якщо не вказано інше. Конкретні приклади розчинника включають розчинники, описані в прикладах та наступні:

25 спирти: метанол, етанол, трет-бутиловий спирт, 2-метоксіетанол тощо;
прості ефіри: діетиловий етер, дифеніловий етер, тетрагідрофуран, 1,2-диметоксіетан тощо;
ароматичні вуглеводні: хлорбензол, толуол, ксилол тощо;
насичені вуглеводні: циклогексан, гексан тощо;
аміди: N, N-диметилформамід, N-метилпіролідін тощо;
галогеновані вуглеводневі: дихлорметан, тетрахлорид вуглецю тощо;
нітрили: ацетонітрил тощо;
30 сульфоксиди: диметилсульфоксид тощо;
ароматичні органічні основи: піридин тощо;
ангідриди кислот: оцтовий ангідрид тощо;
органічні кислоти: мурашина кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота тощо;
неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислота тощо;
35 складні ефіри: етилацетат тощо;
кетони: ацетон, метилетилкетон тощо; та
вода.

Дані розчинники можуть використовувати як суміш з їх двох або більше у відповідному співвідношенні.

40 Коли використовують основу в реакції на кожній стадії, то використовують, наприклад, основи, показані нижче або основи, описані в прикладах:

неорганічні основи: натрію гідроксид, магнію гідроксид, літію гідроксид, тощо;
основні солі: натрію карбонат, кальцію карбонат, натрію бікарбонат, тощо;
органічні основи: триетиламін, діетиламін, піридин, 4-диметиламінопіридин, N, N-
45 диметиланілін, 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-7-ундекан, імідазол, піперидин тощо;
алкоксиди металів: натрію етоксид, калію трет-бутоксид тощо;
гідриди лужних металів: гідрид натрію тощо;
аміди металів: амід натрію, літію діізопропіламід, літію гексаметилдисилазид тощо; та
50 органічні сполуки літію: n-бутиллітій тощо.

Коли використовують кислоту або кислотний каталізатор в реакції на кожній стадії, то використовують кислоту або кислотні каталізатори, описані нижче або ті, які описані в прикладах, наприклад:

55 неорганічні кислоти: гідрохлоридна кислота, сірчана кислотою, азотна кислота, гідробромідна кислота, фосфорна кислота тощо;
органічні кислоти: оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, p-толуолсульфонова кислота, 10-камфоросульфонова кислота тощо; та
кислоти Льюїса: бортрифторидний комплекс діетилового ефіру, йодид цинку, безводний хлорид алюмінію, безводний хлорид цинку, безводний хлорид заліза тощо.

Якщо не зазначено інше, реакцію на кожній стадії здійснюють відповідно до, по суті, відомого способу, наприклад, способу, описаного в Jikken Kagaku Koza (Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), 5th Ed., Vol. 13-19 (edited by The Chemical Society of Japan); Shin Jikken Kagaku Koza (New Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), Vol. 14-15 (під редакцією The Chemical Society of Japan); Peakціюs and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Oprанічна Name Peakціюs; The Peakцію Mechanism and Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ОРГАНІЧНА SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Oprанічна Synthesis in the Laboratory Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.); Strategic Applications of Named Peakціюs in Oprанічна Synthesis (в перекладі Kiyoshi Tomioka, published by Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989) тощо або способу, описаного в прикладах.

Реакцію введення захисту або зняття захисту з функціональної групи на кожній стадії здійснюють відповідно до по суті відомого способу, наприклад, способу, описаного в "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.» (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups 3rd Ed.» (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), тощо, або способу, описаного в прикладах.

Приклади захисних груп для гідроксильної групи спирту тощо, та фенольної гідроксильної групи включають захисні групи типу простого ефіру, такі як метоксиметилловий простий ефір, бензиловий простий ефір, трет-бутилдиметилсилільний простий ефір, тетрагідропіранільний простий ефір, та подібний; захисні групи типу складного ефіру карбонової кислоти, такі як складний ефір оцтової кислоти та подібний; захисні групи типу складного ефіру сульфоновної кислоти, такі як складний ефір метансульфоновної кислотою тощо; захисні групи типу складного ефіру вугільної кислоти, такі як трет-бутилкарбонат та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи альдегіду включають захисні групи ацетального типу, такі як диметилацеталь та подібний; захисні групи типу циклічного ацеталу, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбонільної групи кетону включають захисні групи кетального типу, такі як диметилкеталь та подібний; захисні групи типу циклічного кеталу, такі як циклічний 1,3-діоксан та подібний; захисні групи оксимного типу, такі як О-метилоксим та подібний; захисні групи гідразонового типу, такі як N, N-диметилгідразон та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для карбоксильної групи включають захисні групи складноефірного типу, такі як метильний складний ефір та подібний; захисні групи амідного типу, такі як N, N-диметиламід та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для тіолу включають захисні групи типу простого ефіру, такі як бензилтіо простий ефір та подібний; захисні групи складноефірного типу, такі як складний ефір тіооцтової кислоти, тіокарбонат, тіокарбамат та подібний; тощо.

Приклади захисних груп для аміно групи або ароматичного гетероциклу, такого як імідазол, пірол, індол, або подібного включають захисні групи карбаматного типу, такі як бензилкарбамат, трет-бутил карбамат та подібний; захисні групи амідного типу, такі як ацетамід та подібний; захисні групи алкіламінного типу, такі як N-трифенілметиламін та подібний; захисні групи сульфонамідного типу, такі як метансульфонамід та подібний; тощо.

Захисна група може бути видалена за, по суті, відомим способом, наприклад, способом з використанням кислоти, основи, ультрафіолетового світла, гідразину, фенілгідразину, натрію N-метилдитіокарбамату, тетрабутиламонію фториду, паладію ацетату, або триалкілсиліл галогеніду (наприклад, триметилсиліліодиду, триметилсилілброміду), способом відновлення, або подібним.

У випадку здійснення реакції відновлення на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовують, включають гідриди металів, такі як літію алюмогідрид, натрію триацетокси боргідрид, натрію ціаноборгідрид, діізобутил алюмогідрид (DIBAL-H), натрію боргідрид, тетраметиламонію триацетоксиборгідрид тощо; борани, такі як боран-тетрагідрофурановий комплекс тощо; нікель Ренея; кобальт Ренея; водень; мурашину кислоту; тощо. Каталізатор, такий як паладій на вугіллі, каталізатор Ліндлара, або подібний можуть використовувати в способі відновлення вуглець-вуглець подвійного зв'язку або потрійного зв'язку.

У випадку здійснення реакції окиснення на кожній стадії, приклади окиснюючого агента, який використовують, включають перекисні кислоти, такі як м-хлорпероксибензойна кислота (MCPBA), пероксид водню, трет-бутил гідропероксид, тощо; перхлорати, такі як тетрабутиламонію перхлорат тощо; хлорати такі як натрію хлорат тощо; хлорити, такі як натрію хлорит тощо; періодати, такі як натрію періодат тощо; реагенти високо валентного йоду, такі як

йодозилбензол тощо; реагенти, які містять марганець, такі як марганцю діоксид, калію перманганат тощо; сполуки свинцю, такі як тетраацетат свинцю тощо; реагенти, які містять хром, такі як піридинію хлорхромат (PCC), піридинію дихромат (PDC), реагенти Джонса тощо; сполуки галогену, такі як N-бромсукцинімід (NBS) тощо; кисень; озон; комплекс сірки тритриоксиду-піридину; осмію тетраоксиду; селену діоксиду; 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ); тощо.

У випадку здійснення реакції радикальної циклізації на кожній стадії, приклади радикального ініціатора, який використовують, включають азо-сполуки, такі як азобіс(ізобутиронітрил) (AIBN) та подібні; розчинні у воді радикальні ініціатори, такі як 4-4'-азобіс-4-ціанопентанова кислота (ACPA) та подібні; триетилбор в присутності повітря або кисню; бензоїлпероксид; тощо. Приклади радикального реагента, який використовують, включають трибутилстанан, трис-триметилсилілсилан, 1,1,2,2-тетрафенілдисилан, дифенілсилан, самарію йодид тощо.

У випадку здійснення реакції Віттіга на кожній стадії, приклади реагента Віттіга, який використовують, включають алкіліденфосфорани тощо. Алкіліденфосфорани можуть отримувати за по суті відомим способом, наприклад, реакцією солі фосфоронію з сильною основою.

У випадку здійснення реакції Хорнера-Еммонса на кожній стадії, приклади реагента, який використовують, включають складні ефіри фосфонооцтової кислоти, такі як метилдиметилфосфоноацетат, етил-діетилфосфоноацетат, трет-бутил діетилфосфоноацетат та подібні; та основи, такі як гідриди лужних металів, органічні сполуки літію, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен тощо; літію хлорид, натрію йодид тощо.

У випадку здійснення реакції Фріделя-Крафтса на кожній стадії, приклади реагента, який використовують, включають кислоту Льюїса та хлорангідрид кислоти або алкілюючий агент (наприклад, алкілгалогеніди, спирти, олефіни тощо). Альтернативно, органічну або неорганічну кислоту можуть використовувати замість кислоти Льюїса, та ангідрид кислоти, такий як оцтовий ангідрид або подібний можуть використовувати замість хлорангідриду кислоти.

У випадку здійснення реакції ароматичного нуклеофільного заміщення на кожній стадії, нуклеофільні агенти (наприклад, аміни, імідазол тощо) та основи (наприклад, основні солі, органічні основи тощо) використовують як реагенти.

У випадку здійснення реакції нуклеофільного приєднання, з використанням нуклеофільного агента, реакції нуклеофільного приєднання опосередкованої утворенням карбаніону, реакції нуклеофільного 1,4-приєднання, опосередкованої утворенням карбаніону (приєднання за Міхаелем), або реакції нуклеофільного заміщення, опосередкованої утворенням карбаніону, на кожній стадії, приклади основи, яку використовують для утворення карбаніону, включають органічні сполуки літію, алкоксиди металів, неорганічні основи, органічні основи тощо.

У випадку здійснення реакції грін'єра на кожній стадії, приклади реагента грін'єра включають арилмагнію галогеніди, такі як фенілмагнію бромід тощо; та алкілмагнію галогеніди, такі як метилмагнію бромід тощо. Реагенти грін'єра можуть отримувати за, по суті, відомим способом, наприклад, за реакцією алкілгалогеніду або арилгалогеніду з металічним магнієм в присутності простого ефіру або тетрагідрофурану як розчиннику.

У випадку здійснення реакції конденсації Кньюенгагеля на кожній стадії, як реагенти використовують активну метиленову сполуку (наприклад, малонову кислоту, діетилмалонат, малонітрил тощо) та основи (наприклад, органічної основи, алкоксидів металів, неорганічної основи), розташованих між двома електроноакцепторними групами.

У випадку здійснення реакції Вільсмейєра-Хаака на кожній стадії, як реагенти використовують фосфорилхлорид та амідну похідну (наприклад, N, N-диметилформамід тощо).

У випадку здійснення реакції азидування спиртів, алкілгалогенідів або складних ефірів сульфенової кислоти на кожній стадії, приклади агенту азидування, який використовують, включають дифенілфосфорилазид (DPPA), триметилсиліл азид, натрію азид тощо. Для азидування спиртів, наприклад, можуть використовувати спосіб із застосуванням дифенілфосфорилазиду та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ену (DBU), спосіб із застосуванням триметилсилілазиду та кислоти Льюїса тощо.

У випадку здійснення реакції відновного амінування на кожній стадії, приклади відновлюючого агента, який використовують, включають натрію триацетоксиборгідрид, натрію ціаноборгідрид, водень, мурашину кислоту, натрію боргідрид, 2-піколін-борановий комплекс тощо. Коли субстрат являє собою амінну сполуку, приклади карбонільної сполуки, яку використовують, включають параформальдегід, альдегіди, такі як ацетальдегід тощо, та кетони, такі як циклогексанон тощо. Коли субстрат являє собою карбонільну сполуку, приклади амінів, які використовують, включають первинні аміни, такі як амоній, метиламін та подібні; вторинні

аміни, такі як диметиламін та подібні; тощо. Додатку, таку як триметилортоформіат та подібну, можуть додавати до реакції.

У випадку здійснення реакції Міцунобу на кожній стадії, як реагенти використовують складні ефіри азодикарбонової кислоти (наприклад, діетил азодикарбоксилат (DEAD), діізопропіл азодикарбоксилат (DIAD) тощо) та трифенілфосфін.

У випадку здійснення реакції естерифікації, реакції амідування або реакції утворення сечовини на кожній стадії, приклади реагенту, який використовують, включають ацилгалогеніди, такі як хлоридангідрид кислоти, бромангідрид кислоти, та подібний; ангідриди кислот, активні складні ефіри, та активовані карбонові кислоти, такі як складні ефіри сірчаної кислоти тощо. Приклади активатору для карбонових кислот включають карбодіімід конденсуючі агенти, такі як 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (WSCD) та подібні; триазин конденсуючі агенти, такі як 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид п-гідрат (DMT-MM) тощо; конденсуючі агенти на основі складного ефіру вугільної кислоти, такі як 1,1-карбонілдіімідазол (CDI) тощо; дифенілфосфорилазид (DPPA); бензотриазол-1-ілокси-трис-диметиламінофосфонієва сіль (BOP реагент); 2-хлор-1-метилпіридинію йодид (реагент Мукаями); тіонілхлорид; нижчі алкілгалогенформіати, такі як етилхлорформіат тощо; О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU); сірчану кислоту; їх комбінації; тощо. У випадку використання карбодіімідного конденсуючого агента, до реакції додатково можуть додавати добавку, таку як 1-гідроксибензотриазол (HOBt), N-гідроксисукцинімід (HOSu), диметиламінопіридин (DMAP), або подібну.

У випадку здійснення реакції сполучення на кожній стадії, приклади металевого каталізатору, який використовують, включають сполуки паладію, такі як паладію(II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію (II) хлорид, паладію (II) ацетат тощо; сполуки нікелю, такі як тетра(трифенілфосфін)нікель (0) тощо; сполуки родію, такі як три(трифенілфосфін)родію (III) хлорид тощо; сполуки кобальту; сполуки міді, такі як оксид міді, йодид міді (I) тощо; сполуки платини; тощо. Додатково до реакції можуть додавати основу, та приклади такої основи включають неорганічні основи, основні солі тощо.

У випадку здійснення реакції тіокарбонілювання на кожній стадії, як правило, як агент тіокарбонілювання можуть використовувати дифосфорпентасульфід. На додаток до дифосфорпентасульфиду, можуть використовувати реагент, який має 1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфідну структуру, такий як 2,4-біс(4-метоксифеніл-1,3,2,4-дитіадифосфетан-2,4-дисульфід (реагент Лавессона) тощо.

У випадку здійснення реакції Воля — Ціглера на кожній стадії, приклади агента галогенування, який використовують, включають N-йодсукцинімід, N-бромсукцинімід (NBS), N-хлорсукцинімід (NCS), бром, сульфурілхлорид, та подібний. Нагрівання, світло або радикальний ініціатор, такі як бензоїлпероксид, азобісізобутиронітрил або подібний, можуть додавати до реакції, щоб тим самим прискорити реакцію.

У випадку здійснення реакції галогенування реакцію гідрокси групи на кожній стадії, приклади галогенуючого агента, який використовують, включають гідрогалову кислоту та галогенангідрид кислоти неорганічної кислоти, конкретно, для хлорування: гідрохлоридну кислоту, тіонілхлорид, фосфороксихлорид, або подібні, та для бромування: 48 % гідробромідну кислоту тощо. Крім того, можуть використовувати спосіб отримання алкілгалогеніду зі спирту шляхом дії трифенілфосфіну та тетрахлористого вуглецю або тетрабромідного вуглецю тощо. Альтернативно, можуть використовувати спосіб синтезу алкілгалогеніду через дві стадії реакції, які включають перетворення спирту на складний ефір сульфонової кислоти, та наступну реакцію з бромідом літію, хлоридом літію або йодидом натрію.

У випадку здійснення реакції Арбузова на кожній стадії, приклади реагента, який використовують, включають алкілгалогеніди, такі як етилбромацетат та подібні; та фосфіти такі як триетилфосфіт, три(ізопропіл)фосфіт тощо.

У випадку здійснення реакції сульфонування на кожній стадії, приклади агента сульфонування, який використовують, включають метансульфонілхлорид, п-толуолсульфонілхлорид, метансульфонової ангідрид, п-толуолсульфонової ангідрид тощо.

У випадку здійснення реакції гідролізу на кожній стадії, як реагент використовують кислоту або основу. Для реакції кислотного гідролізу трет-бутилового складного ефіру, мурашину кислоту, триетилсилан або подібне можуть додавати для того, щоб відновно ловити трет-бутилові катіонні співпродукти.

У випадку здійснення реакції дегідратації на кожній стадії, приклади дегідратуючого агента, який використовують, включають сірчану кислоту, дифосфорпентаоксид, фосфору оксихлорид, N, N'-дициклогексилкарбодіімід, оксид алюмінію, поліфосфорну кислоту тощо.

У випадку здійснення реакції циклопропанування кори-чайковського на кожній стадії, реагент, який використовують, включає триметилсульфоксонію йодид, калію трет-бутоксид, натрію гідрид тощо.

У випадку здійснення реакції введення монооксиду вуглецю та наступної реакції нуклеофільного заміщення спиртом на кожній стадії, металевий каталізатор, який використовують, включає сполуки паладію, такі як паладію (II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію (II) хлорид, паладію (II) ацетат та подібні; та приклади фосфінового ліганду включають трифенілфосфін, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',6'-диметокси-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, три-трет-бутилфосфін, трициклогексилфосфін, (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін) тощо.

Приклади спирту включають метанол, етанол, 2-пропанол, бензиловий спирт та подібний.

Дану реакцію здійснюють, використовуючи, якщо необхідно, фосфіновий ліганд, як правило, в атмосфері монооксиду вуглецю при тиску від нормального до приблизно 10 атм в інертному розчиннику.

У випадку здійснення реакції перегрупування Курциуса на кожній стадії, реагенти, які використовують, включають дифенілфосфорил азид та трет-бутиловий спирт тощо. Крім того, як реагенти також можуть використовувати етилхлорформіат, основу, натрію азид, трет-бутиловий спирт тощо.

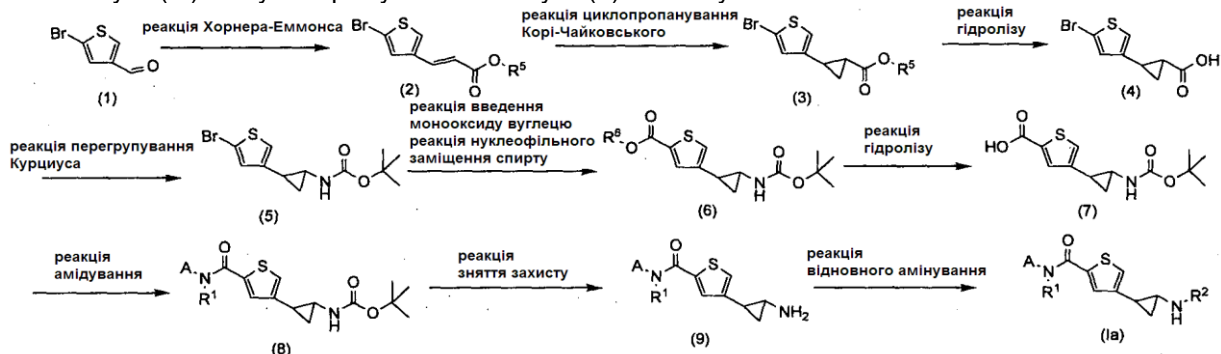
У випадку здійснення способу розділення діастереомерної солі на кожній стадії, оптично активна органічна основа, яку використовують, включає, наприклад, ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a, 9,10,10a-октагідрофенантрен-1-іл)метанамін, (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-ол тощо.

Сполуку, отриману на кожній стадії можуть використовувати після оптичного розділення за відомими способами, такими як хіральна колоночна хроматографія, кристалізація за оптичними фракціями, діастереомерна дериватизація тощо.

На схемах, R⁵ та R⁶ являють собою алкільні групи, такі як метильну групу, етильну групу, трет-бутильну групу та подібні, та інші символи кожен є таким як визначено вище. Від сполуки (Ia) до сполуки (Ik), сполуки (Iaa) та сполуки (Iga) є включеними в зазначену вище сполуку (I), та кожна з них показує сполуку групи сполук (I), в яких R³=H. Тіофенове кільце, піразольне кільце, нафталінове кільце, дигідробензофуранове кільце, піридинове кільце та тіазольне кільце кожне необов'язково має замісник(и) на кільці.

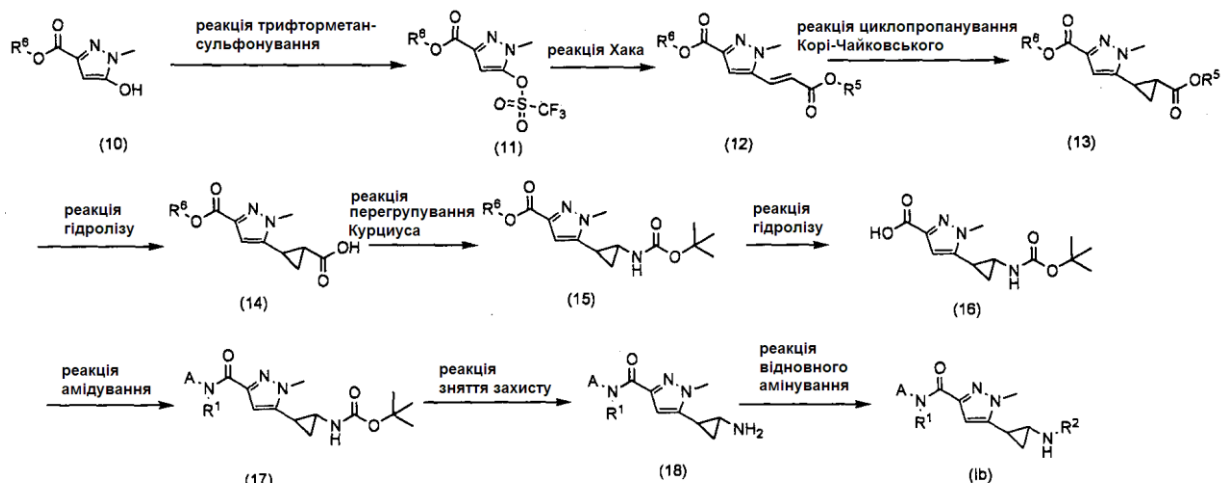
<Схема реакції 1>

Сполука (Ia) можуть отримувати зі сполуки (1) за наступним способом.



<Схема реакції 2>

Сполука (Ib) можуть отримувати зі сполуки (10) за наступним способом.

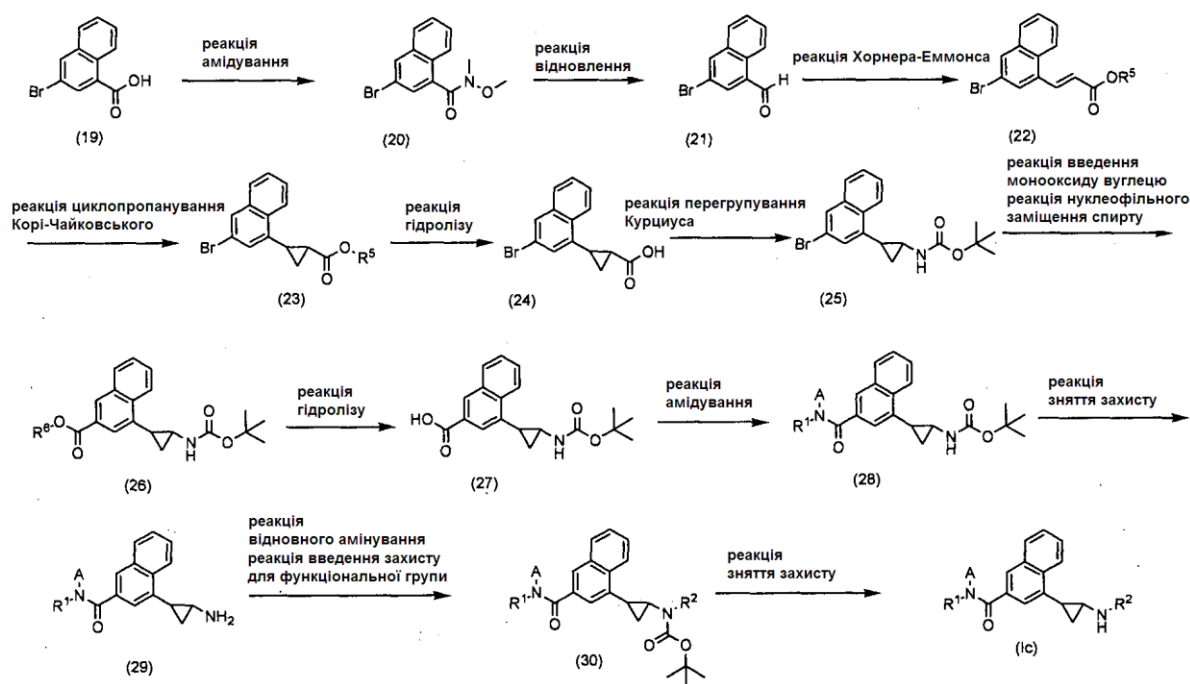


Сполуку (11) можуть отримувати шляхом взаємодії сполуки (10) з N-фенілбіс(трифторметансульфонімід)ом та основою. Приклади основи включають натрію гідроксид, калію гідроксид, натрію карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, трикалію фосфат, натрію метоксид, натрію етоксид, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен тощо.

Сполуку (12) можуть отримувати шляхом взаємодії сполуки (11) з акрилатами. Дану реакцію здійснюють, використовуючи основу та паладієвий каталізатор та, коли необхідно, також можуть використовувати фосфіновий ліганд. Акрилат, який використовують, включає трет-бутилакрилат, метилакрилат, етилакрилат та подібний. Паладієвий каталізатор, який використовують, включає паладію (II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(добензиліденацетон)дипаладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен паладію (II) хлорид, паладію (II) ацетат та подібний. Приклади фосфінового ліганду включають трифенілфосфін, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил, 2-(ди-трет-бутилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',6'-диметокси-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'',4'',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфіно)-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, три-трет-бутилфосфін, трициклогексилфосфін, (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін), три(о-толіл)фосфін та подібний. Приклади основи включають натрію гідроксид, калію гідроксид, натрію карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, трикалію фосфат, натрію метоксид, натрію етоксид, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен тощо. На даній стадії, також можуть використовувати, наприклад, мікрохвильовий синтезатор, такий як ініціатор, вироблений компанією Biotage тощо.

<Схема реакції 3>

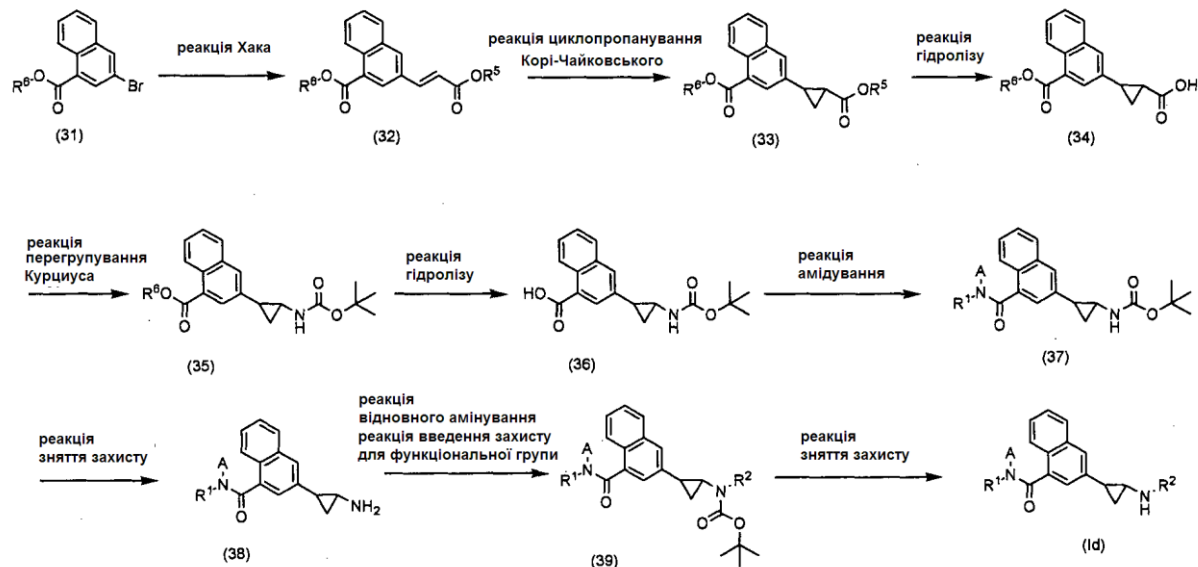
Сполука (1c) можуть отримувати зі сполуки (19) за наступним способом.



<Схема реакції 4>

Сполука (Id) можуть отримувати зі сполуки (31) за наступним способом.

- 5 Сполуку (32) можуть отримувати шляхом взаємодії сполука (31) з акрилатами. Дану реакції

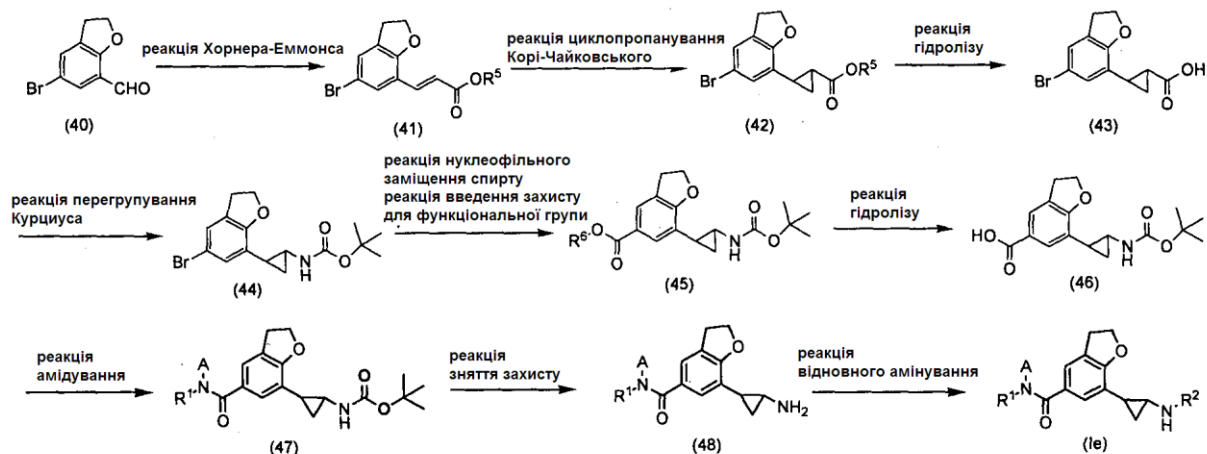


ю здійснюють застосовуючи основу та паладієвий каталізатор, якщо необхідно, та також можуть використовувати фосфіновий ліганд. Акрилат, який використовують, включає трет-бутилакрилат, метилакрилат, етилакрилат та подібний. Паладієвий каталізатор, який використовують, включає паладію (II) ацетат, тетра(трифенілфосфін)паладію (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію (II), дихлорбіс(триетилфосфін)паладію (II), три(дифенілфосфін)паладію (0), 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен паладію (II) хлорид, паладію (II) ацетат та подібний. Приклади фосфінового ліганду включають трифенілфосфін, 2,2'-біс(дифенілфосфін)-1,1'-бінафтил, 2-(ди-трет-бутилфосфін)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфін)біфеніл, 2-(дициклогексилфосфін)-2'',6'-диметокси-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфін)-2'',4'',6'-триізопропіл-1,1'-біфеніл, 2-(дициклогексилфосфін)-2'-(N, N-диметиламіно)біфеніл, 1,1'-біс(дифенілфосфін)фероцен, три-трет-бутилфосфін, трициклогексилфосфін, (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс(дифенілфосфін), три(о-толіл)фосфін тощо. Приклади основи включають натрію гідроксид, калію гідроксид, натрію

карбонат, калію карбонат, цезію карбонат, трикалію фосфат, натрію метоксид, натрію етоксид, триетиламін, діізопропілетиламін, піридин, 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен тощо. На даній стадії, також можуть використовувати, наприклад, мікрохвильовий синтезатор, такий як ініціатор, вироблений компанією Biotage тощо.

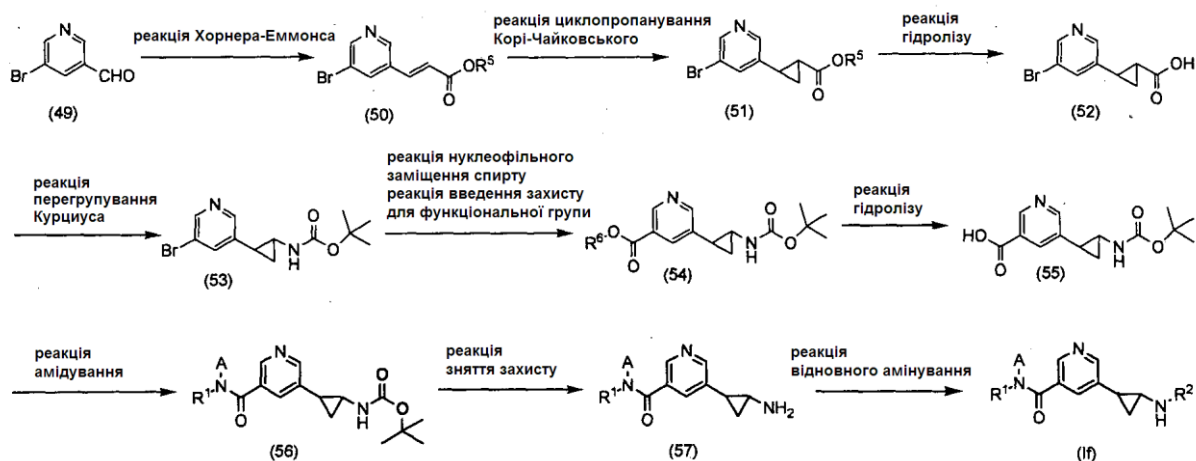
5 <Схема реакції 5>

Сполука (Ie) можуть отримувати зі сполуки (40) за наступним способом.



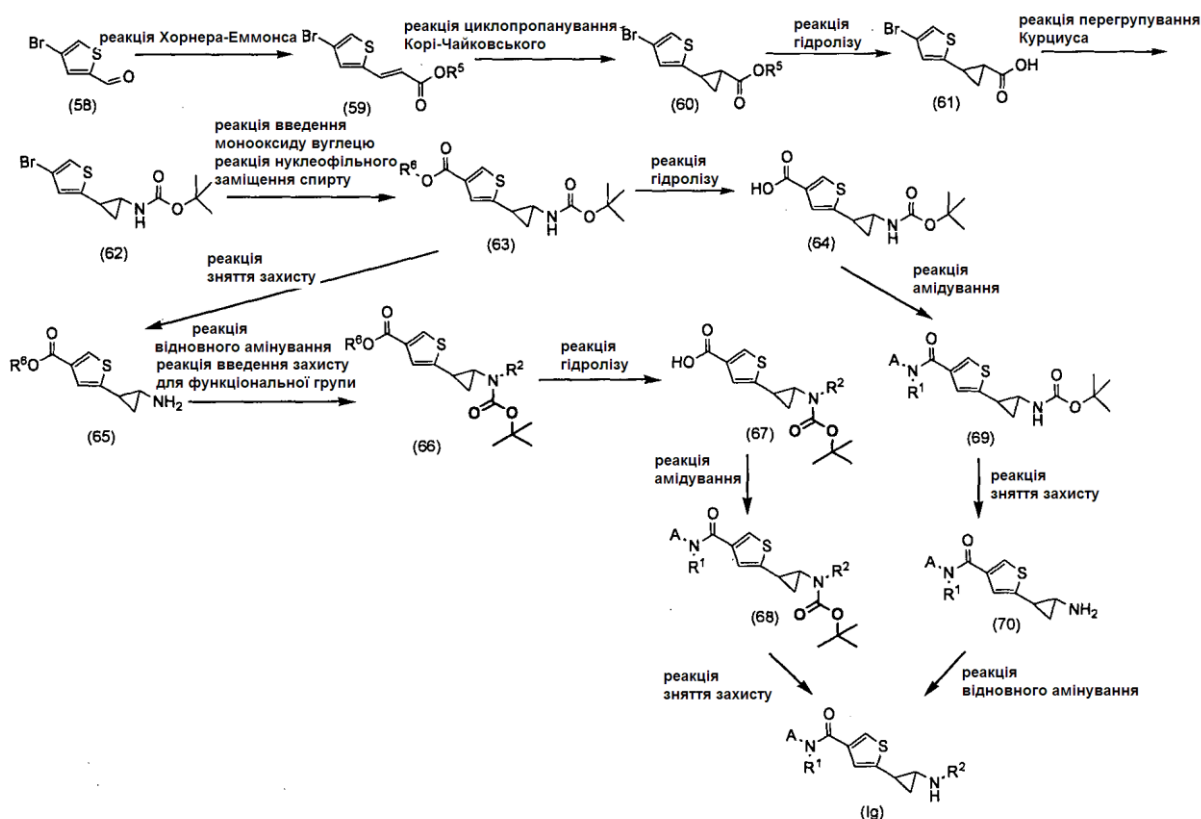
<Схема реакції 6>

Сполука (If) можуть отримувати зі сполуки (49) за наступним способом.



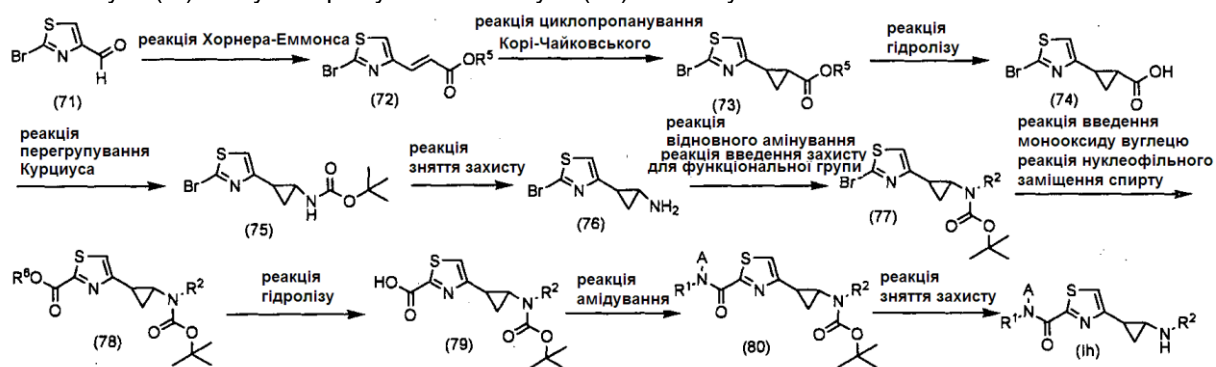
<Схема реакції 7>

Сполука (Ig) можуть отримувати зі сполуки (58) за наступним способом.



<Схема реакції 8>

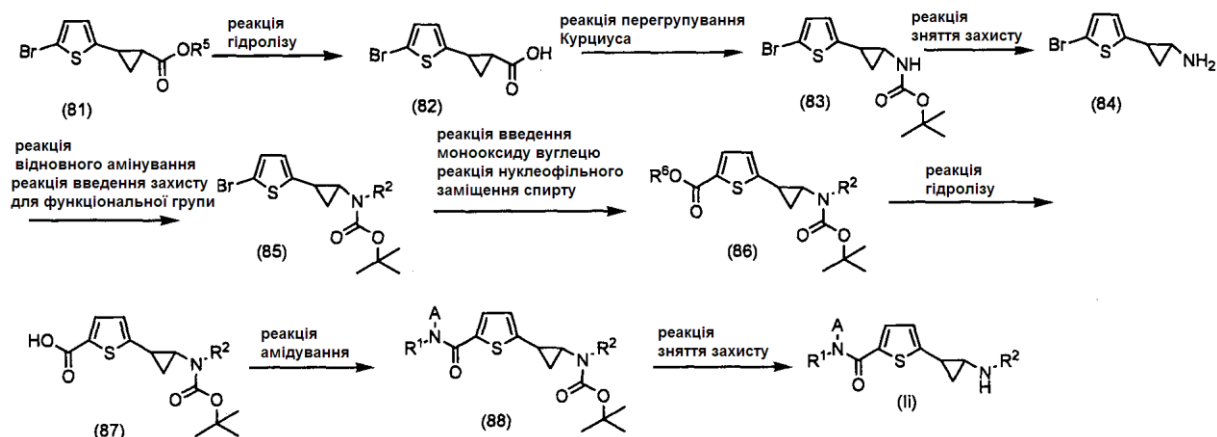
Сполука (Ih) можуть отримувати зі сполуки (71) за наступним способом.



5

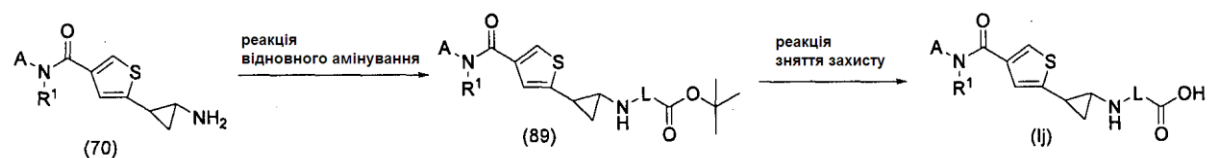
<Схема реакції 9>

Сполука (li) можуть отримувати зі сполуки (81) за наступним способом.



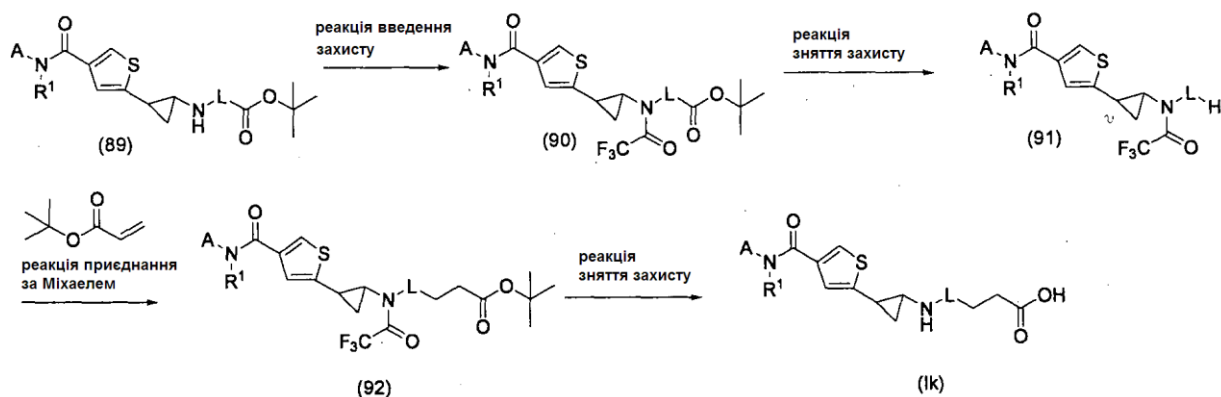
<Схема реакції 10>

Сполука (Ij) можуть отримувати зі сполуки (70) за наступним способом.



<Схема реакції 11>

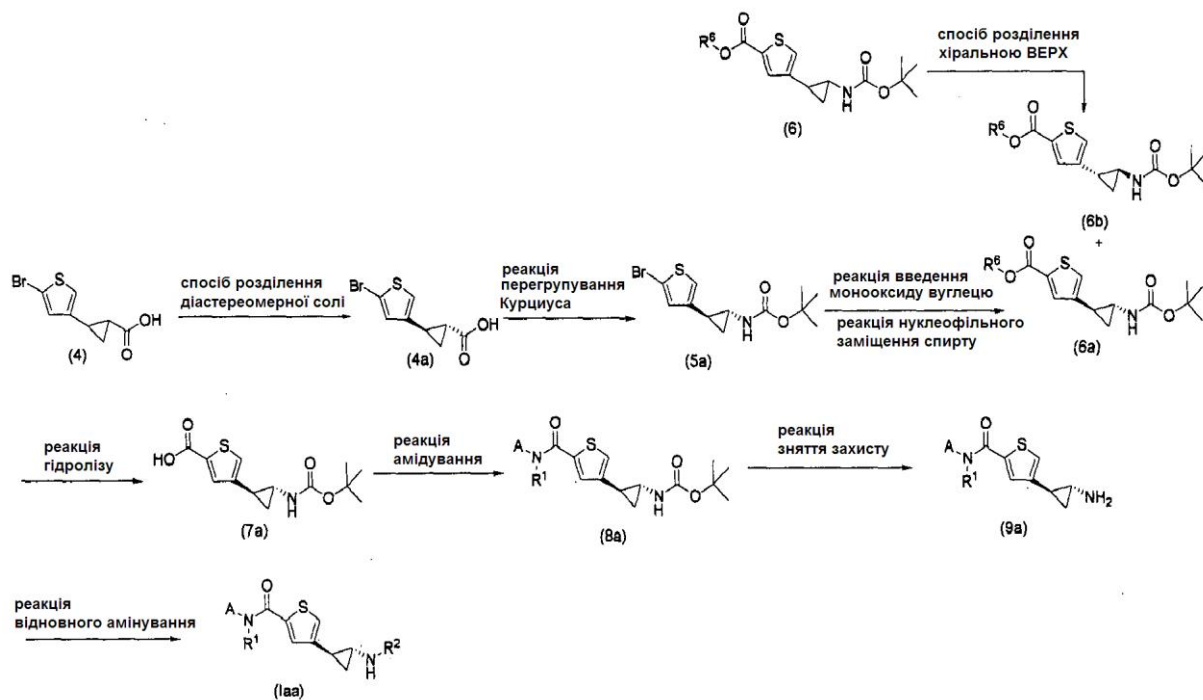
Сполука (lk) можуть отримувати зі сполуки (89) за наступним способом.



5

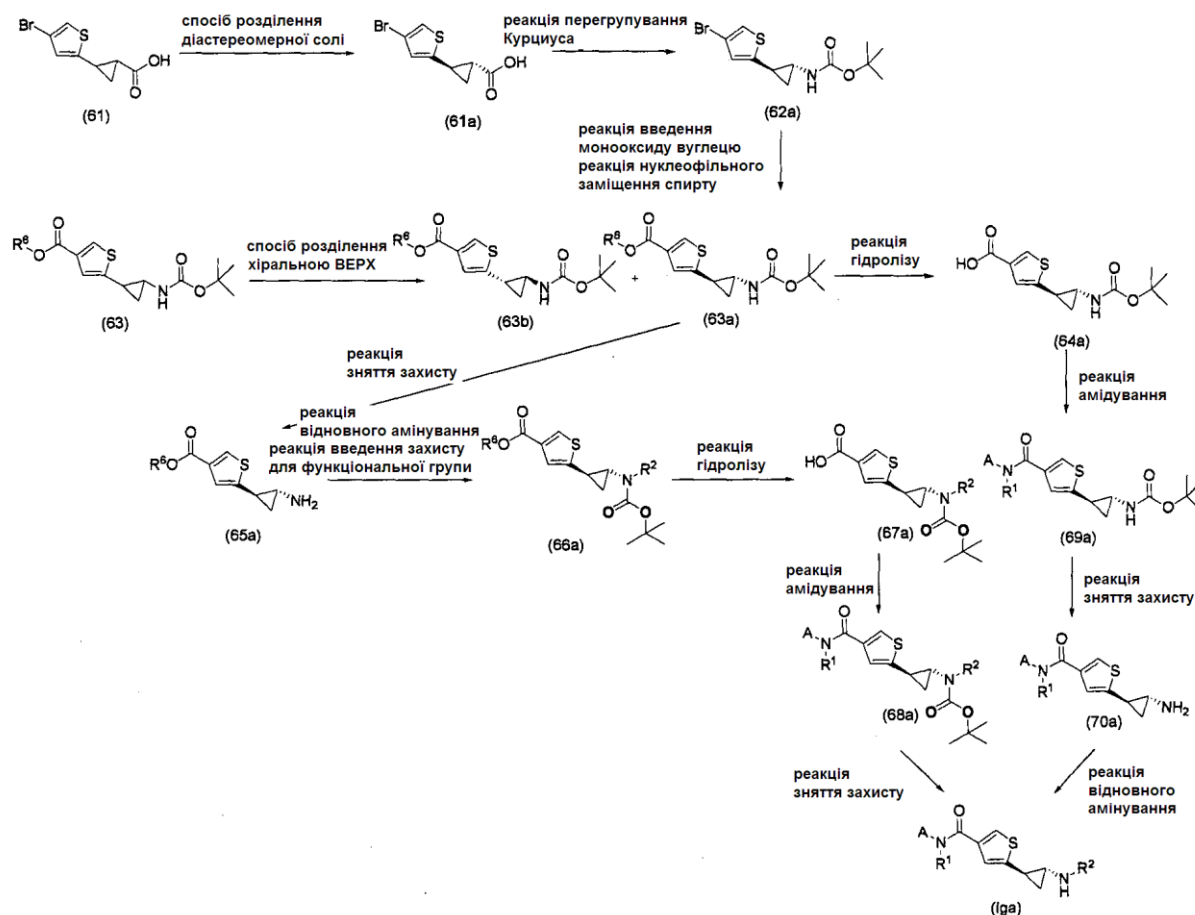
<Схема реакції 12>

Сполука (laa) можуть отримувати зі сполуки (6) або сполуки (4) за наступним способом.



<Схема реакції 13>

Сполука (lga) можуть отримувати зі сполуки (61) або сполуки (63) за наступним способом.



Приклади

Представлений винахід детально пояснюється наступним посиланням на приклади, експериментальні приклади та приклади препаратів. Однак, приклади не обмежують представлений винахід, та представлений винахід може бути модифікованим в межах обсягу представленого винаходу.

Термін "кімнатна температура" в наступних прикладах вказує діапазон, який, зазвичай, становить від приблизно 10 °C до приблизно 35 °C. Співвідношення, яке використовують для змішаного розчинника вказує об'ємне співвідношення, якщо не вказано інше, % означає масовий %, якщо не вказано інше.

Термін "NH" в силікагелевій колоночній хроматографії вказує на те, що використовують амінопропілсилан-зв'язаний силікагель. Термін "C18" в ВЕРХ (високоєфективній рідинній хроматографії) вказує на те, що використовували октадецил-зв'язаний силікагель. Співвідношення розчинників, яке використовують для елювання показує об'ємне співвідношення, якщо не вказано інше.

Скорочення, описані нижче, використовуються в наступних прикладах.

т.пл.: температура плавлення

МС: мас-спектр

[M+H]⁺, [M+Na]⁺, [M-H]⁻: молекулярний іонний пік

М: молярна концентрація

N: нормальна концентрація

CDCl₃: дейтерований хлороформ

DMCO-d₆: дейтерований диметилсульфоксид

¹H ЯМР: протонний ядерно-магнітний резонанс

РХ/МС: рідинна хроматограф / мас-спектрометр

ESI: електроспрей іонізація

APCI: хімічна іонізація при атмосферному тиску

ТГФ: тетрагідрофуран

ДМЕ: 1,2-диметоксіетан

ДМФ: N, N-диметилформамід

DMCO: диметилсульфоксид

ТФО: трифтороцтова кислота
 SFC: надкритична флуїдна хроматографія
 TEA: триетиламін
 ОК: оцтова кислота

5 DMAP: 4-диметиламінопіридин

¹H ЯМР вимірювали ЯМР-спектрометр з Фур'є перетворенням. ACD/SpecManager (торгова назва) або подібний використовували в аналізі. Нічого не було зроблено щодо дуже широких піків протонів протонів гідроксильної групи, аміно групи тощо.

10 МС була виміряна з використанням PX/МС. ESI або APCI використовували як спосіб іонізації. Дані були явлені як фактичне значення вимірювання (знайдено). Загалом, спостерігаються молекулярні іонні піки. У випадку сполук, які мають трет-бутоксикарбонільну групу, може спостерігатись іонний пік фрагмента, який походить від відщеплення трет-бутоксикарбонільної групи або трет-бутильної групи. У випадку сполук, які мають гідроксильну групу, може спостерігатись іонний пік фрагмента, який походить від відщеплення H₂O. У

15 випадку солі, як правило, може спостерігатись молекулярний іонний пік або іонний пік фрагмента вільної форми.
 Одиниця концентрації зразка (с) в отичному обертанні ([α]_D) становить г/100 мл.
 Значення елементного аналізу (аналіз) явлені як розрахункові значення (Розраховано) та фактичні значення вимірювання (знайдено).

20 Приклад 1

4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

А) (Е)-етил 3-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)акрилат

25 До суміші калію трет-бутоксиду (4,59 г) та сухого ТГФ (60 мл) додавали етил діетилфосфоноацетат (7,5 мл) при -5 °С, та суміш перемішували протягом 20 хв. До реакційної суміші додавали суміш 5-бром-2-метилтіофен-3-карбальдегіду (7,0 г) та сухого ТГФ (10 мл) при -5 °С, та суміш перемішували протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали воду (100 мл), та суміш екстрагували двічі етилацетатом (100 мл кожен). Екстракти поєднували, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску отримуючи названу

30 сполуку (7,2 г).
¹H ЯМР (400 мгц, DMSO-d₆) 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).

В) етил транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат

35 До суспензії натрію гідриду (50 % в олії, 2,26 г) в DMSO (50 мл) додавали триметилсульфосоксинію йодид (10,4 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали суміш етил (Е)-етил 3-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)акрилату (6,5 г) та DMSO (30 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. До реакційної суміші додавали крижану воду (200 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (100 мл, двічі). Екстракти поєднували, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (3,5 г).

¹H ЯМР (400 мгц, DMSO-d₆) 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).

45 С) транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

Етил транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат (500 мг) розчиняли в метанолі (8 мл), суміш натрію гідроксиду (138 мг) та води (2 мл) додавали при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та рН регулювали до 6 розчином 2 моль/л гідрохлоридної кислоти при

50 внутрішній температурі не більше ніж 10 °С. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (350 мг).
¹H ЯМР (400 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Д) трет-бутил (транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

55 До суміші транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,5 г) та трет-бутилового спирту (70 мл) додавали триетиламін (8,3 мл) та дифенілфосфорил азид (3,7 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду (100 мл), та суміш екстрагували двічі етилацетатом (200 мл кожен).
 60 Екстракти поєднували, промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над

безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,75 г).

¹H ЯМР (400 мгц, ДМСО-d₆) 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).

Е) метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат

Суміш з трет-бутил (транс-2-(5-бром-2-метилтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (1,3 г), діізопропілетиламіну (3,42 мл), дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (0,96 г) та метанолу (45 мл) нагрівали в атмосфері монооксиду вуглецю (10 атм) при 80 °C протягом 16 год. Після охолодження до кімнатної температури, нерозчинну речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (0,90 г).

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

Г) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонова кислота

Метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (900 мг) розчиняли в метанолі (45 мл), суміш натрію гідроксиду (1160 мг) та води (15 мл) додавали при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та до залишку додавали воду (10 мл). рН суміші регулювали до 6 розчином 2 моль/л гідрохлоридної кислоти при внутрішній температурі не більше ніж 10 °C, та екстрагували 20 % розчином метанол-дихлорметан (100 мл кожен). Екстракти поєднували, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (660 мг).

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

Г) трет-бутил (транс-2-(2-метил-5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

4-(транс-2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (100 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (44,8 мг) та триетиламін (0,187 мл) розчиняли в ДМФ (3,0 мл), та суміш охолоджували до 0 °C. О-(7-Азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (153 мг) додавали, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли етилацетатом-ТГФ, послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (64 мг).

МС: [M+H]⁺ 395,2.

Н) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші трет-бутил (транс-2-(2-метил-5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (64 мг), етилацетату (5 мл) та метанолу (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,811 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (45 мг).

Приклад 2

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид (42 мг), натрію гідрокарбонат (38,4 мг), ТГФ (0,5 мл) та метанол (0,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (13 мкл) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали циклопропанкарбальдегід (8,8 мкл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 50 °C протягом 1,5 год. в атмосфері азоту та при кімнатній температурі протягом 30 хв. Натрію боргідрид (8,7 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. в атмосфері азоту. При охолодженні кригою, до реакційної суміші додавали етилацетат (5 мл), воду та насичений водний розчин

натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та водний шар екстрагували сумішшю з етилацетату та ТГФ. Об'єднаний органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок промивали сумішшю з етилацетату та діізопропілового ефіру, та розчиняли в метанолі. Додавали 2 моль/л розчин гідрогенхлориду/метанолу (2 мл), та суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етанол/діізопропіловий ефір, отримуючи названу сполуку (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, ш с), 9,24 (2H, ш с), 12,66 (1H, ш с).

Приклад 3

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) метил 1-метил-5-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-3-карбоксилат

До суміші метил 5-гідрокси-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату (2,404 г), діізопропілетиламіну (5,38 мл) та ДМФ (24 мл) додавали N-фенілбіс(трифторметансульфонімід) (6,05 г) при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат) та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (3,92 г).

¹H ЯМР (300 мгц, CDCl₃) δ 3,92 (3H, с), 3,94 (3H, с), 6,69 (1H, с).

В) метил 5-((1E)-3-трет-бутоксипроп-1-ен-1-іл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилат

Суміш з метил 1-метил-5-(((трифторметил)сульфоніл)окси)-1H-піразол-3-карбоксилату (890 мг), трет-бутил акрилату (1,35 мл), три(о-толіл)фосфін (188 мг), паладію ацетат (69,3 мг), триетиламін (1,29 мл) та ДМФ (8 мл) перемішували при 80 °C протягом 3 год. в атмосфері азоту. Реакційну суміш виливали у воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом, промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат) та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (144 мг).

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

С) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилат

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадія В, отримували названу сполуку.

МС: [M+H]⁺ 281,2.

Д) 2-(3-(метоксикарбоніл)-1-метил-1H-піразол-5-іл)циклопропанкарбонова кислота

До метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксилату (135 мг) додавали трифтороцтову кислоту (2 мл) при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом, послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розбавляли етилацетатом та насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату. Водний шар відокремлювали, підкислювали 2 моль/л гідрохлоридною кислотою, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок розбавляли толуолом та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (100 мг).

МС: [M+H]⁺ 225,1.

Е) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадії D, F, G та H та прикладі 2, отримували названу сполуку.

Приклад 4

5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 3, стадії A, B, C та D та прикладі 1, стадії D, F, G та H, отримували названу сполуку.

Приклад 5

4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтамід

А) 3-бром-N-метокси-N-метил-1-нафтамід

3-Бром-1-нафтойну кислоту (3,00 г), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (1,32 г), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлорид (2,80 г) та безводний 1-гідроксибензотриазол (1,94 г) розчиняли в безводному ДМФ (60,0 мл), додавали триетиламін (4,16 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. до реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (2,69 г).

МС: $[M+H]^+$ 293,9.

В) 3-бром-1-нафталдегід

До розчину 3-бром-N-метокси-N-метил-1-нафтамід (2,69 г) в ТГФ (50,0 мл) повільно додавали 1,5 моль/л розчин діізобутилалюмінію гідрид в толуолі (9,15 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при 0 °С протягом 2 год. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали 1 моль/л гідрохлоридної кислота при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (1,52 г).

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

С) (Е)-трет-бутил 3-(3-бромнафтален-1-іл)акрилат

Літію хлорид (0,28 г) сушили в вакуумі, та додавали ацетонітрил (20,0 мл). Суміші додавали 3-бром-1-нафталдегід (1,52 г) та трет-бутил діетилфосфоацетат (1,71 г) при 0 °С, та суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (1,02 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (1,93 г).

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

D) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтамід

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадії В, D, E, F, G та H та прикладі 3, стадія D, отримували названу сполуку.

Приклад 6

40 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-2-нафтамід гідрохлорид

А) трет-бутил (транс-2-(3-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)нафтален-1-іл)циклопропіл)((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамат

4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтамід дигідрохлорид (56,6 мг) та натрію гідрокарбонат (35,9 мг) розчиняли в ТГФ (5,00 мл)/метанолі (5,00 мл), та додавали тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (19,5 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 3 год., та додавали натрію боргідрид (10,8 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., до реакційної суміші додавали ди-трет-бутил дикарбонат (0,099 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (33,5 мг).

МС: $[M+H]^+$ 523,1.

В) N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-2-нафтамід гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадія H, отримували названу сполуку.

60 Анал. розрах. для $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot \text{HCl}$: C, 60,19; H, 5,93; N, 12,21. Знайдено: C, 59,52; H, 5,87; N, 11,88.

Приклад 7

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 6, отримували названу сполуку.

Анал. розрах. для $C_{21}H_{22}N_4OS \cdot 2HCl$: C, 55,88; H, 5,36; N, 12,41. Знайдено: C, 56,60; H, 5,56; N, 12,39.

Приклад 8

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил (транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-метилтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (100 мг), 4,4-дифторциклогексанаміну гідрохлорид (63,5 мг) та триетиламін (0,187 мл) розчиняли в ДМФ (1,0 мл), додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N'', N'''-тетраметилуронію гексафторфосфат (153 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (140 мг).

МС: $[M+H]^+$ 415,3.

В) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До розчину (2,0 мл) трет-бутил (транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-метилтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (140 мг) в етилацетаті додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлориду/етилацетату (2,0 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (90 мг).

МС: $[M-HCl+H]^+$ 315,2.

С) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (48,9 мг), натрію гідрокарбонату (46,8 мг), ТГФ (1 мл) та метанолу (1 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (19,1 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (7,91 мг) при 0 °C. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлориду/етилацетату, та суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (42,3 мг).

1H ЯМР (300 мгц, $DMCO-d_6$) 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, ш с), 9,39 (2H, ш с).

Приклад 9

7-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, отримували названу сполуку.

Приклад 10

7-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 2, отримували названу сполуку.

Приклад 11

7-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадії G та H та Приклад 2, отримували названу сполуку.

Приклад 12

N-(4,4-дифторциклогексил)-7-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 2, отримували названу сполуку.

Приклад 13

5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилнікотинаміду дигідрохлорид

5 За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, отримували названу сполуку.

Приклад 14

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилнікотинаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 2, отримували названу сполуку.

10 Приклад 15

3-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1-нафтамід дигідрохлорид

А) (Е)-метил 3-(3-(трет-бутокс)-3-оксопроп-1-ен-1-іл)-1-нафтоат

15 Суміш з метил 3-бром-1-нафтоату (500 мг), трет-бутилакрилату (0,422 мл), три(о-толіл)фосфіну (114 мг), паладію ацетату (43,2 мг), триетиламіну (0,781 мл) та безводного ДМФ (3,00 мл) нагрівали при 100 °С протягом 1 год. піддавали дії мікрохвильового випромінювання. Реакційну суміш виливали у воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (575 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, CDCl₃) 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).

В) 3-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1-нафтамід дигідрохлорид

25 За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадії В, D, F, G та H та прикладі 3, стадія D, отримували названу сполуку.

Анал. розрах. для C₁₇H₁₆N₄OS 2HCl H₂O: C, 49,16; H, 4,85; N, 13,49. Знайдено: C, 49,12; H, 5,47; N, 13,12.

Приклад 16

30 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-1-нафтамід дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 6, отримували названу сполуку.

Анал. розрах. для C₂₃H₂₆N₄O₂S 2HCl 1,4H₂O: C, 53,06; H, 5,96; N, 10,76. Знайдено: C, 52,93; H, 5,96; N, 10,31.

35 Приклад 17

4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід 1/2 фумарат

40 До суміші з 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід дигідрохлориду (45 мг), триетиламіну (0,034 мл), триметилортоформіату (0,027 мл) та метанолу (2,0 мл) додавали циклобутанон (0,014 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію боргідрид (9,3 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Після перемішування, додавали воду при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол) та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендували в етилацетаті, та додавали розчин фумарвої кислота (14,2 мг) в етанолі при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., та отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (23 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 18

55 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід фумарат

За способом аналогічним до того, що у прикладі 19, синтезували названу сполуку.

Приклад 19

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід фумарат

А) трет-бутил (транс-2-(2-метил-5-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбомоїл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (100 мг), тетрагідро-2Н-піран-4-амін (37,4 мг) та триетиламін (0,187 мл) розчиняли в ДМФ (1,0 мл), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (153 мг) додавали при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, та отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (122 мг).

МС: $[M+H]^+$ 381,2.

В) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші трет-бутил (транс-2-(2-метил-5-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)карбомоїл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (122 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (1,60 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (95 мг).

МС: $[M-HCl+H]^+$ 281,2.

С) 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

До суміші 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (45 мг), триетиламіну (0,040 мл) та метанолу (2,0 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (14,9 мг) при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію боргідрид (10,8 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. Після перемішування, воду додавали при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок суспендували в етилацетаті, додавали розчин фумарвої кислота (13,5 мг) в етанолі при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Після перемішування, отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (40 мг).

^1H ЯМР (300 мгц, DMCO-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).

Приклад 20

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 2, синтезували названу сполуку.

Приклад 21

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид (49 мг) та борановий-2-метилпіридин комплекс (44,8 мг) розчиняли в метанолі (2,0 мл)/оцтовій кислоті (0,20 мл), додавали тетрагідро-4Н-піран-4-он (21,0 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. При охолодженні кригою, до реакційної суміші додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат) та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в етилацетаті, додавали розчин фумарвої кислота (9,32 мг) в етанолі при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Після перемішування, суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (12 мг).

^1H ЯМР (300 мгц, METANOL-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).

Приклад 22

4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (50 мг), триетиламіну (0,040 мл), триметилортоформіату (0,032 мл) та метанолу (2,0 мл) додавали циклобутанон (15,1 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію боргідрид (10,8 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Воду додавали при охолодженні кригою, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок кристалізували з суміші етанол/гептан, отримуючи названу сполуку (10 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 23

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

А) етил (2Е)-3-(4-бромтіофен-2-іл)акрилат

Літію хлорид (453 мг) сушили в високому вакуумі, та додавали ацетонітрил (40 мл). До даної суміші додавали 4-бромтіофен-2-карбальдегід (2,00 г) та етил діетилфосфоноацетат (2,46 г) при 0 °С, та суміш перемішували при 0 °С протягом 5 хв. в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен(1,66 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (2,52 г).

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

В) етил транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат

До суспензії триметилсульфосоксинію йодид (2,54 г) в ДМСО (20 мл) додавали натрію гідрид (60 % в олії, 461 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали розчин етил (2Е)-3-(4-бромтіофен-2-іл)акрилату (2,51 г) в ДМСО (10 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (1,27 г).

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

С) транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонова кислота

Етил транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат (1,27 г) розчиняли в ТГФ (5 мл) та етанолі (5 мл), додавали 8 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,44 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислоти при 0 °С, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (1,11 г).

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

Д) трет-бутил (транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

До суміші транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонової кислоти (1,10 г) та трет-бутилового спирту (10 мл) додавали триетиламін (0,745 мл) та дифенілфосфорилазид (1,15 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та потім при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували

при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (930 мг).

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

5 Е) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат

Суміш трет-бутил (транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (925 мг), триетиламіну (0,810 мл), дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (425 мг) та метанолу (100 мл) перемішували при 90 °С протягом 8 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Нерозчинну речовину відфільтровували та промивали метанолом, та фільтрат концентрували при

10 зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом та водою, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (813 мг).

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

Ф) метил 5-(транс-2-аміноциклопропіл)тіофен-3-карбоксилату гідрохлорид

До суміші метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (450 мг) та етилацетату (5 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (3,78 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в метанолі, та додавали етилацетат. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (320 мг).

20 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,29 (1H, дт, J=7,76, 6,15 гц), 1,47 (1H, ддд, J=10,13, 5,96, 4,73 гц), 2,56 (1H, ддд, J=9,75, 6,15, 3,79 гц), 2,81-2,94 (1H, м), 3,73-3,80 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=0,76 гц), 8,12-8,18 (1H, м), 8,51 (3H, ш с).

25 Г) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат

Суміш з метил 5-(транс-2-аміноциклопропіл)тіофен-3-карбоксилату гідрохлориду (50,0 мг), натрію гідрокарбонату (44,9 мг), ТГФ (2 мл) та метанолу (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали циклопропанкарбальдегід (18,0 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год., та додавали натрію боргідрид (12,1 мг) при 0 °С. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат та воду при охолодженні кригою. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при

35 зниженому тиску, та отриманий залишок розчиняли в ТГФ (3 мл). Триетиламін (0,037 мл) та ди-трет-бутилкарбонат (0,077 мл) додавали, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (75,7 мг).

40 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

45 Н) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (73,0 мг) розчиняли в ТГФ (1,5 мл) та метанолі (1,5 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (0,260 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислоти, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (66,5 мг).

55 МС: [M+2H-Boc]⁺ 238,2.

І) трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту (33,0 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (12,4 мг) та триетиламін (0,027 мл) розчиняли в ДМФ (2 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію

60

гексафторфосфат (44,6 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну

хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (27,4 мг).

МС: $[M+H]^+$ 435,3.

Д) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (27,0 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,310 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок фракціонували застосовуючи РХ/МС (С18, рухома фаза: вода/ацетонітрил (яка містить 0,1 % ТФО)). Отриману фракцію екстрагували етилацетатом та насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті, додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (22,9 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 10,08 (1H, ш с), 12,36-13,00 (1H, м).

Приклад 24

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (450 мг) розчиняли в метанолі (5 мл) та ТГФ (5 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,89 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридною кислотою при 0 °С та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (385 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 7,07 (1H, д, J=0,76 гц), 7,28 (1H, ш с), 7,97 (1H, д, J=1,51 гц), 12,61 (1H, ш с).

В) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадії G та H та прикладі 2, отримували названу сполуку.

Приклад 25

4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (50 мг), 1-метил-1H-піразол-4-аміну гідрохлорид (27 мг) та триетиламін (0,094 мл) розчиняли в ДМФ (1,0 мл), додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (77 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду, екстрагували етилацетатом, промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. До суміші з отриманого залишку та етилацетату (2,0 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (2,0 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (55 мг).

МС: $[M-2HCl+H]^+$ 277,1.

Приклад 26

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

До суміші з 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (15 мг) та етилацетату додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску. До суміші отриманого залишку та етилацетату

додавали розчин фумарвої кислота (4,13 мг) в етанолі при кімнатній температурі, та реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Отриманий в результаті осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (9,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, МЕТАНОЛ-d₄) 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).

Приклад 27

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

А) етил (Е)-3-(5-бромтіофен-3-іл)акрилат

До суспензії з літію хлориду (174 мг) та ацетонітрилу (15 мл) додавали 5-бромтіофен-3-карбальдегід (770 мг) та етил діетилфосфоноацетат (0,840 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен(0,638 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (1,01 г).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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).

В) етил транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат

До суспензії триметилсульфосоксинію йодиду (1,01 г) в ДМСО (10 мл) додавали натрію гідрид (60 % в олії, 184 мг) в атмосфері азоту, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали суміш етил (Е)-3-(5-бромтіофен-3-іл)акрилату (1,00 г) та ДМСО (5 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі в атмосфері азоту. До реакційної суміші додавали воду при кімнатній температурі, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (263 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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).

С) транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

Етил транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат (260 мг) розчиняли в ТГФ (2 мл) та етанолі (2 мл), 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,18 мл) додавали при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислоти, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (215 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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, ш с).

Д) трет-бутил (транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

До суміші транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (230 мг) та трет-бутилового спирту (3 мл) додавали триетиламін (0,156 мл) та дифенілфосфорилазид (0,241 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та потім при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (205 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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, ш с).

Е) метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилат

Суміш з трет-бутил (транс-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (330 мг), триетиламіну (0,289 мл), дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (152 мг) та метанолу (30 мл) перемішували при 90 °С протягом 8 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Нерозчинну речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом та водою, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при

зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (253 мг).

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

5 F) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилат (250 мг) розчиняли в ТГФ (4 мл) та метанолі (4 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,05 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислота при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (235 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 7,22 (1H, ш с), 7,39-7,46 (1H, м), 7,50 (1H, д, J=1,51 гц), 12,99 (1H, ш с).

15 G) трет-бутил (транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонову кислоту (80,0 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (35,8 мг) та триетиламін (0,079 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (129 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (58,2 мг).

25 МС: [M+H]⁺ 381,2.

H) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з трет-бутил (транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (55,0 мг) та етилацетату (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,361 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (26,3 мг).

35 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

I) 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (24,0 мг), натрію гідрокарбонату (14,3 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (5,71 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргидрид (3,86 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату до реакційної суміші. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (17,6 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 9,37-9,60 (2H, м).

Приклад 28

55 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

A) трет-бутил (транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

60 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонову кислоту (150 мг), 4,4-дифторциклогексаміну гідрохлорид (100 мг) та триетиламін (0,295 мл) розчиняли в ДМФ

(6 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (242 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (211 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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, ш с), 3,92 (1H, д, J=7,57 гц), 7,22 (1H, ш с), 7,31 (1H, с), 7,55 (1H, д, J=1,14 гц), 8,20 (1H, д, J=7,95 гц).

В) 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід гідрохлорид

До суміші з трет-бутил (транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (210 мг) та етилацетату (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (1,31 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали етилацетатом, та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (108 мг).

МС: [M-HCl+H]⁺ 301,2.

С) 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (7,49 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (5,05 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, промивали етилацетатом та сушили при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (18,1 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) δ 0,36 (2H, ш с), 0,59 (2H, ш 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, ш с), 7,44-7,75 (2H, м), 8,23 (1H, д, J=8,33 гц), 9,19 (1H, ш с).

Приклад 29

N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (10,7 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (5,05 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (метанол/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (14,8 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) δ 1,11-1,33 (1H, м), 1,42-2,20 (15H, м), 2,93 (1H, ш 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, ш с).

Приклад 30

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил (транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту (100 мг), 4,4-дифторциклогексанаміну гідрохлорид (66,6 мг) та триетиламін (0,197 мл) розчиняли в ДМФ (4 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (161 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші

5 додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (92,1 мг).

МС: $[M+H]^+$ 401,2.

10 В) 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші трет-бутил (транс-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (90,0 мг) та етилацетату (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,562 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (76,8 мг).

МС: $[M-HCl+H]^+$ 301,2.

С) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

20 До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (7,49 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (5,05 мг) при 0 °С. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші

25 додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом

30 ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (14,6 мг).

35 ^1H ЯМР (300 мгц, DMCO-d_6) δ 0,38 (2H, м, J=3,41 гц), 0,58 (2H, д, J=6,44 гц), 1,07 (1H, ш 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, ш с), 7,28 (1H, с), 7,95 (1H, с), 8,05 (1H, д, J=7,95 гц), 9,26 (2H, ш с).

Приклад 31

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

40 До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (18,7 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (10,7 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (5,05 мг) при 0 °С. Реакційну суміш

45 перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (метанол/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л гідрогенхлорид/етилацетат розчин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (18,1 мг).

55 ^1H ЯМР (300 мгц, DMCO-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, ш с).

Приклад 32

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил (2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту (50,0 мг), тетрагідро-2H-піран-4-аміну (19,6 мг) та триетиламіну (0,049 мл) розчиняли в ДМФ (2 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (81,0 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали

етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (61,8 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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, ш с), 3,33-3,42 (2H, м), 3,80-4,00 (3H, м), 7,17 (1H, с), 7,28 (1H, ш с), 7,83 (1H, д, J=1,51 гц), 8,00 (1H, д, J=7,95 гц).

В) 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з трет-бутил (2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (59,0 мг) та етилацетату (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,402 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (45,5 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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).

С) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (43,0 мг), натрію гідрокарбонату (29,8 мг), ТГФ (2 мл) та метанолу (2 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (11,9 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (8,06 мг) при 0 °С. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали послідовно водою та насиченим сольовим розчином. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат при охолодженні кригою. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (29,8 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-d₆) 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, ш с).

Приклад 33

5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

А) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклобутил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат

До суміші з метил 5-(транс-2-аміноциклопропіл)тіофен-3-карбоксилату гідрохлориду (100 мг), натрію гідрокарбонату (90,0 мг), ТГФ (4 мл) та метанолу (4 мл) додавали циклобутанон (36,0 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (24,3 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (3 мл), та додавали триетиламін (0,090 мл) та ди-трет-бутилдикарбонат (0,120 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та суміш екстрагували етилацетатом та водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію, та

розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (98,9 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

В) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклобутил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклобутил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (95,0 мг) розчиняли в ТГФ (2 мл) та метанолі (2 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (0,338 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислоти при 0 °С, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (90,1 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

С) трет-бутил циклобутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклобутил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту (45,0 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (18,4 мг) та триетиламін (0,028 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (60,8 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом та водою, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (38,3 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,14-1,43 (11H, м), 1,48-1,69 (2H, м), 2,04-2,34 (5H, м), 2,58-2,67 (4H, м), 4,03 (1H, квін, J=8,52 гц), 7,47 (1H, с), 8,36 (1H, д, J=1,14 гц), 12,64 (1H, ш с).

Д) 5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з трет-бутил циклобутил(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (36,0 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,207 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (26,5 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 9,67-10,18 (1H, м), 13,03 (1H, ш с).

Приклад 34

5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил циклобутил(транс-2-(4-((1-метил-1H-піразол-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбоніл)(циклобутил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту (45,0 мг), 1-метил-1H-піразол-4-амін (15,5 мг) та триетиламін (0,028 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (60,8 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (24,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

В) 5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з трет-бутил циклобутил(транс-2-(4-((1-метил-1H-піразол-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (22,0 мг) та етилацетату (1 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,132 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (11,2 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 10,26 (1H, с).

Приклад 35

4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіазол-2-карбоксамід гідрохлорид

А) етил (Е)-3-(2-бромтіазол-4-іл)акрилат

До суспензії літію хлориду (450 мг) в ацетонітрилі (30 мл) додавали 2-бромтіазол-4-карбальдегід (2,00 г) та етил діетилфосфоноацетат (2,17 мл) при 0 °С, та суміш перемішували в атмосфері азоту при 0 °С протягом 5 хв. До реакційної суміші додавали 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундек-7-ен (1,65 мл) при 0 °С, та суміш перемішували в атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (2,34 г).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

В) етил транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанкарбоксилат

До суспензії з триметилсульфосоксинію йодиду (2,35 г) в ДМСО (20 мл) додавали натрію гідрид (50 % в олії, 512 мг) в атмосфері азоту, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали суміш з етил (Е)-3-(2-бромтіазол-4-іл)акрилату (2,33 г) та ДМСО (10 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду при 0 °С, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (912 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

С) транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанкарбонова кислота

Етил транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанкарбоксилат (905 мг) розчиняли в ТГФ (5 мл) та етанолі (5 мл), 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (4,10 мл) додавали при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислота, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (809 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Д) трет-бутил (транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропіл)карбамат

До суміші з транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанкарбонової кислоти (805 мг) та трет-бутилового спирту (10 мл) додавали триетиламін (0,543 мл) та дифенілфосфорилазид (0,838 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та потім при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (514 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,05-1,14 (2H, м), 1,37 (9H, с), 2,06 (1H, td, J=7,57, 3,03 гц), 2,79 (1H, ш с), 7,24 (1H, ш с), 7,36 (1H, с).

Е) транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанамін гідрохлорид

До суміші трет-бутил (транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропіл)карбамату (200 мг) та етилацетату (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (1,57 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (158 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

60 Ф) транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)-N-(циклопропілметил)циклопропанамін

Суміш з транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропанаміну гідрохлориду (100 мг), натрію гідрокарбонату (131 мг), ТГФ (3 мл) та метанолу (3 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали циклопропанкарбальдегід (32,9 мг). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 2 год., та додавали натрію боргідрид (22,2 мг) при 0 °С. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., та додавали етилацетат та воду до реакційної суміші при охолодженні кригою. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (NH, гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (84,4 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Г) трет-бутил (транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропіл)(циклопропілметил)карбамат транс-2-(2-Бромтіазол-4-іл)-N-(циклопропілметил)циклопропанамін (81,0 мг) розчиняли в ТГФ (4 мл), та додавали триетиламін (0,062 мл) та ди-трет-бутилдикарбонат (0,103 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та екстрагували етилацетатом та водою. Органічний шар промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (106 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Н) метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіазол-2-карбоксилат

Суміш з трет-бутил (транс-2-(2-бромтіазол-4-іл)циклопропіл)(циклопропілметил)карбамату (80,0 мг), триетиламіну (0,060 мл), дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (31,4 мг) та метанолу (15 мл) перемішували при 90 °С протягом 8 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Після охолодження до кімнатної температури, нерозчинну речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом та водою, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (76,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 0,05-0,28 (2H, м), 0,32-0,53 (2H, м), 0,87-1,05 (1H, м), 1,27-1,37 (1H, 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).

І) 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіазол-2-карбонова кислота

Метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіазол-2-карбоксилат (93,0 мг) розчиняли в метанолі (5 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (0,330 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислота при 0 °С, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (78,9 мг).

МС: [M+H]⁺ 339,2.

Ж) трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(2-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіазол-4-іл)циклопропіл)карбамат

4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіазол-2-карбонову кислоту (38,0 мг), 4,4-дифторциклогексанаміну гідрохлорид (21,2 мг) та триетиламін (0,063 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (51,2 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат) отримуючи названу сполуку (17,6 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 0,07-0,28 (2H, м), 0,32-0,54 (2H, м), 0,90-1,04 (1H, м), 1,23-1,42 (1H, 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).

К) 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіазол-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(2-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)тіазол-4-іл)циклопропіл)карбамату (16,0 мг) та етилацетату (1,5 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,088 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (10,1 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 2,76-2,85 (1H, м), 2,94 (2H, д, J=6,44 гц), 3,13 (1H, ш с), 3,97 (2H, ш с), 7,78 (1H, с), 8,59 (1H, д, J=8,71 гц), 9,33-9,67 (2H, м).

Приклад 36

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

А) транс-2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонова кислота

До суміші літію гідроксиду моногідрату (12,7 г), води (100 мл) та метанолу (100 мл) додавали етил транс-2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат (16,7 г) при кімнатній температурі. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 24 год., метанол випаровували при зниженому тиску. Водний шар промивали дихлорметаном, підкислювали 2 моль/л гідрохлоридної кислота, та екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (14,7 г).

¹H ЯМР (400 мгц, CDCl₃) δ 1,35-1,40 (1H, м), 1,65-1,69 (1H, м), 1,90-1,94 (1H, м), 2,67-2,72 (1H, м), 6,61 (1H, д, J=3,6 гц), 6,87 (1H, д, J=3,6 гц).

В) трет-бутил (2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

транс-2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбову кислоту (14,7 г) розчиняли в ацетоні (150 мл), додавали триетиламін (9,03 г), та потім додавали етилхлорформіат (9,68 г) при -20 °С. Після перемішування при від -10 °С до -20 °С протягом 2 год., додавали суміш натрію азиду (6,57 г) та води (20 мл), та суміш перемішували при від -10 °С до -20 °С протягом 3 год. Ацетон випаровували шляхом концентрування при зниженому тиску, та додавали воду (150 мл) та толуол (150 мл). Водний шар екстрагували двічі толуолом (100 мл). Об'єднаний екстракт сушили над безводним сульфатом натрію та концентрували до 150 мл при зниженому тиску. До отриманої суміші додавали трет-бутиловий спирт (25 мл), та суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (петролейний ефір/етилацетат), отримуючи названу сполуку (8,66 г).

¹H ЯМР (400 мгц, CDCl₃) δ 1,15 (2H, т, J=6,8 гц), 1,46 (9H, с), 2,08-2,13 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 4,81 (1H, с), 6,57 (1H, д, J=3,2 гц), 6,82 (1H, д, J=3,2 гц).

С) транс-2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропанаміну гідрохлорид

До суміші трет-бутил (2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (200 мг) та етилацетату (5 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (1,57 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (135 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Д) трет-бутил (2-транс-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)(циклопропілметил)карбамат

До суміші з транс-2-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропанаміну гідрохлориду (130 мг), натрію гідрокарбонату (107 мг), ТГФ (4 мл) та метанолу (4 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (43,0 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та потім при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (29,0 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в ТГФ (5 мл), додавали триетиламін (0,094 мл) та ди-трет-бутил дикарбонат (0,156 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (160 мг).

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

Е) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилат

Суміш з трет-бутил (2-транс-(5-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)(циклопропілметил)карбамату (155 мг), триетиламіну (0,116 мл), дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (60,9 мг) та метанолу (15 мл) перемішували при 90 °С протягом 8 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Після охолодження до кімнатної температури, нерозчинну речовину відфільтровували, та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок екстрагували етилацетатом та водою, та органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (138 мг).

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

Ф) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонова кислота

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилат (130 мг) розчиняли в метанолі (5 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (0,462 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислоти при 0 °С, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (125 мг).

МС: [M+2H-(Вос)]⁺ 238,2.

Г) трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-Бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонову кислоту (35,0 мг), 4,4-дифторциклогексаміну гідрохлорид (19,6 мг) та триетиламін (0,058 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (47,3 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (42,3 мг).

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

Н) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

трет-Бутил (циклопропілметил)(транс-2-(5-((4,4-дифторциклогексил)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат (40,0 мг) розчиняли в етилацетаті (3 мл), додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,220 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (22,1 мг).

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

Приклад 37

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

А) трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)(циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонову кислоту (35,0 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (13,1 мг) та триетиламін (0,029 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N",N'-тетраметилуронію

гексафторфосфат (47,3 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну

5 хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (23,7 мг).

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

10 В) 5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з трет-бутил (циклопропілметил)(транс-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (22,0 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,127 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та

15 промивали етилацетатом та метанол, отримуючи названу сполуку (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, ш с).

Приклад 38

20 N-циклопентил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

25 А) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)

В) метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, короткий час утримання)

30 Рацемат (16,9 г) з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату фракціонували, застосовуючи SFC (колонок: CHIRALPAK AD, 20 мм ID×250 мм, виробництва Daicel Corporation, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 820/180), та отриману фракцію концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (7,23 г), яка має короткий час утримання, та названу сполуку (7,39 г), яка має великий час утримання.

метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)

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

ВЕРХ час утримання 2,859 хв. (колонок: CHIRALPAK ADH (торгова назва), 4,6 мм ID×150 мм, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 820/180, швидкість потоку: 4,0 мл/хв., температура: 35 °С, детектування: УФ 220 нм, концентрація: 0,5 мг/мл, об'єм вприскування: 0,005 мл).

40 метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, короткий час утримання)

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

45 ВЕРХ час утримання 1,950 хв. (колонок: CHIRALPAK ADH (торгова назва), 4,6 мм ID×150 мм, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 820/180, швидкість потоку: 4,0 мл/хв., температура: 35 °С, детектування: УФ 220 нм, концентрація: 0,5 мг/мл, об'єм вприскування: 0,005 мл).

50 Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання) освітлювали, що дає метил 5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат.

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, короткий час утримання) освітлювали, що дає метил 5-((1S, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат.

55 С) 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)]

Метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання) (458 мг) розчиняли в метанолі (5 мл), додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,93 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислотою при 0 °С, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (435 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-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, ш с), 7,97 (1H, д, J=1,51 гц), 12,61 (1H, ш с).

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота [оптичний ізомер, сполука, отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту.

D) трет-бутил (транс-2-(4-(циклопентилкарбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)] (70,0 мг), циклопентанамін (23,1 мг) та триетиламін (0,069 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (113 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (77,8 мг).

МС: [M+H]⁺ 351,3.

трет-Бутил (транс-2-(4-(циклопентилкарбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-(циклопентилкарбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат.

E) 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-циклопентилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

До суміші з трет-бутил (транс-2-(4-(циклопентилкарбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (75,0 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,535 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (56,2 мг).

МС: [M+H-(HCl)]⁺ 251,2.

5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-циклопентилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-циклопентилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид.

F) N-циклопентил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)]

До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-циклопентилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (53,0 мг), натрію гідрокарбонату (38,8 мг), ТГФ (3 мл) та метанолу (3 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (22,2 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (10,5 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (38,9 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-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, ш с), 3,24-3,34 (2H, м), 3,47 (1H, ш с), 3,85-4,02 (2H, м), 4,15 (1H, секст, 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, ш с).

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає N-циклопентил-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 39

N-циклопентил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)]

За способом аналогічним до того, що у прикладі 38, отримували названу сполуку.

N-Циклопентил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)] освітлювали, що дає N-циклопентил-5-((1S, 2S)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід.

Приклад 40

N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

А) трет-бутил (транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (70,0 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (31,3 мг) та триетиламін (0,069 мл) розчиняли в ДМФ (3 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (113 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (37,6 мг).

МС: [M+H]⁺ 381,2.

трет-Бутил

(транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат.

В) 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

До суміші з трет-бутил (транс-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час

утримання]] (37,6 мг), етилацетату (2 мл) та метанолу (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,247 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (34,5 мг).

5 МС: $[M+H-(2HCl)]^+$ 281,1.

5-(транс-2-Аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид.

10 С) N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

15 До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлориду [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)] (33,0 мг), натрію гідрокарбонату (19,6 мг), ТГФ (2 мл) та метанолу (2 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (12,8 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (5,30 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л гідрогенхлорид/етилацетат розчин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (19,6 мг).

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

N-(5-Метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид.

Приклад 41

40 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)]

За способом аналогічним до того, що у прикладі 40, отримували названу сполуку.

45 N-(5-Метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)] освітлювали, що дає N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1S, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид.

Приклад 42

5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

55 А) трет-бутил (транс-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонову кислоту [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (70,0 мг) розчиняли в ДМФ (3 мл). додавали тетрагідро-2H-піран-4-амін (27,5 мг), триетиламін (0,069 мл) та О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (113 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (71,8 мг).

МС: $[M+H]^+$ 367,2.

трет-Бутил

(транс-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат.

В) 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

До суміші з трет-бутил (транс-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (69,5 мг) та етилацетату (2 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,474 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (53,6 мг).

МС: $[M+H-(2HCl)]^+$ 267,2.

5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид.

С) 5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлориду [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] (51,0 мг), натрію гідрокарбонату (35,4 мг), ТГФ (2 мл) та метанолу (2 мл) додавали циклобутанон (14,2 мг) при кімнатній температурі. В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (9,56 мг) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (28,7 мг).

1H ЯМР (300 мгц, $DMCO-d_6$) 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, ш 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, ш с).

5-(транс-2-(Циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1R, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид.

Приклад 43

5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)]

За способом аналогічним до того, що у прикладі 42, отримували названу сполуку.

5-(транс-2-(Циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 5-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилату (оптичний ізомер, короткий час утримання)] освітлювали, що дає 5-((1S, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид.

Приклад 44

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота (400 мг) розчиняли в ДМФ (10 мл), додавали 4,4-дифторциклогексанаміну гідрохлорид (291 мг), триетиламін (0,59 мл) та О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (644 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (680 мг). Названу сполуку використовували в наступній реакції без додаткової очистки.

МС: $[M-tBu(C_4H_9)+2H]^+$ 345,1.

В) 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

трет-Бутил ((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат (680 мг) та 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (1,7 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (500 мг).

МС: $[M+H-(HCl)]^+$ 301,1.

С) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (62,0 мг), комплексу боран-2-піколін (29,5 мг), метанолу (2,0 мл) та оцтової кислоти (0,2 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (58,2 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., та додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату при 0 °C. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили застосовуючи NH силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/гексан), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок кристалізували з суміші етанол/гептан, отримуючи названу сполуку (40,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Сполуки з прикладів 45 – 59 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів аналогічних до них.

Приклад 45

5-((1R, 2R)-2-(цис-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

або

5-((1R, 2R)-2-(транс-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 46

5-((1R, 2R)-2-(транс-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

or
5-((1R, 2R)-2-(цис-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 47

5 5-((1R, 2R)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 48

5-((1R, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 49

10 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 50

15 N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 51

N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 52

20 5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 53

N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 54

25 N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 55

30 N-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід дигідрохлорид

Приклад 56

N-циклопропіл-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 57

35 4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 58

N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 59

40 4-(транс-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 60

45 3-(4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанової кислоти тригідрохлорид

А) трет-бутил 4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилат

За способом аналогічним до того, що у прикладі 2, отримували названу сполуку.

МС: [M+H]⁺ 478,3.

50 В) трет-бутил 4-((2,2,2-трифтор-N-((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-карбоксилат

До суміші з трет-бутил 4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату (301 мг), триетиламіну (127,0 мг) та ТГФ (4,0 мл) додавали трифтороцтовий ангідрид (355,0 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., та додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату при 0 °C. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи NH силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (213,0 мг).

МС: [M+H]⁺ 574,1.

С) N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-(2,2,2-трифтор-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамідо)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадія Н, отримували названу сполуку.

5 МС: [M-HCl+H]⁺ 474,1.

Д) трет-бутил 3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)пропаноат

До суміші з N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-(2,2,2-трифтор-N-(піперидин-4-ілметил)ацетамідо)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (50,0 мг), триетиламіну (10,9 мг) та етанолу (2,0 мл) додавали трет-бутилакрилат (12,6 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та розчинник випаровували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (44,0 мг).

15 МС: [M+H]⁺ 602,1.

Е) трет-бутил 3-(4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропаноат

20 До суміші з трет-бутил 3-(4-((2,2,2-трифтор-N-((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)ацетамідо)метил)піперидин-1-іл)пропаноату (44,0 мг), метанолу (1,0 мл) та ТГФ (1,0 мл) додавали 1 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (1,0 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв., та додавали воду при кімнатній температурі. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт промивали насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (30,0 мг).

25 МС: [M+H]⁺ 506,2.

Ф) 3-(4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанової кислоти тригідрохлорид

30 Суміш з трет-бутил 3-(4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропаноату (30,0 мг) та 4 моль/л розчину гідрогенхлорид/етилацетат (1,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (33,0 мг).

35 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,29-1,41 (1H, м), 1,44-1,64 (2H, м), 1,72 (1H, ш 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).

Сполуки з прикладів 61 – 66 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів аналогічних до них.

40 Приклад 61

4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 62

45 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 63

4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 64

50 4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 65

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

55 Приклад 66

N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 67

60 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (10,8 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (9,48 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., та додавали натрію боргідрид (4,85 мг) при охолодженні кригою. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та розбавляли етилацетатом. Додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш перемішували протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (15,6 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 2,89 (1H, ш с), 3,45 (1H, ш с), 3,93 (3H, д, J=10,98 гц), 7,06 (1H, с), 7,83 (1H, д, J=7,95 гц), 9,50 (2H, ш с).

Приклад 68

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 69

5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з 5-(транс-2-аміноциклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид (30,0 мг), натрію гідрокарбонату (17,2 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (7,32 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв. Натрію боргідрид (4,63 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та розбавляли етилацетатом. Додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш перемішували протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (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).

Приклад 70

2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 71

5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

А) ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a, 9,10,10a-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміну (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат

((1R, 4aS, 10aR)-7-Ізопропіл-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a, 9,10,10a-октагідрофенантрен-1-іл)метанамін (1,040 г) розчиняли в метанолі (3,2 мл) та діізопропіловому ефірі (15,7 мл) при 40 °С, та додавали транс-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонова кислота (900 мг). Реакційну суміш перемішували протягом 5 хв. при тій самій температурі, та додавали метанол (8 мл). Реакційну суміш нагрівали до 53 °С для того, щоб розчинити осад. Реакційну суміш охолоджували до 46 °С та перемішували при 46-47 °С протягом 2 год. Реакційну суміш повільно охолоджували до кімнатної температури (28 °С) та перемішували протягом ночі. Осад збирали фільтрацією, та отриману тверду речовину промивали змішаним розчинником етилацетат/гексан (1/5 = етилацетат/гексан (об./об.), 4 мл), отримуючи названу сполуку (594 мг, 95,7 %д.е.).

МС: [M-H-(C₂₀H₃₁N)]⁺ 245,0.

Колонка: CHIROBIOTIC R 4,6 мм ID×250 мм

Елюєнтний розчинник: Метанол/TEA/OK=1000/3/1 (об./об./об.)

Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Час утримання: 4,4 хв.

5 Температура: 30 °C

Детектування: УФ 254 нм

Концентрація: 0,5 мг/мл

Об'єм вприскування: 0,010 мл

10 В) ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміну (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат

((1R, 4aS, 10aR)-7-Ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміну (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилат (290 мг, 95,7 % д.е.) розчиняли в етанолі (3,77 мл) та діізопропілового ефіру (1,45 мл) при 62 °C, та діізопропілового ефіру (8,12 мл) додатково додавали по краплям при 62 °C. Суміш охолоджували до 46 °C та перемішували при 45-47 °C протягом 2 год. Суміш повільно охолоджували до кімнатної температури (28 °C) та перемішували протягом ночі. Додатково, суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Осад збирали фільтрацією, та отриману тверду речовину промивали сумішшю етилацетатом/гексан (1/5 = етилацетат/гексан (об./об.), 2 мл), отримуючи названу сполуку (246 мг, 99,6 %д.е.).

20 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 ID×250 мм

Елюєнтний розчинник: Метанол/TEA/OK=1000/3/1 (об./об./об.)

25 Швидкість потоку: 1,0 мл/хв.

Час утримання: 4,3 хв.

Температура: 30 °C

Детектування: УФ 254 нм

Концентрація: 0,5 мг/мл

30 Об'єм вприскування: 0,010 мл

С) (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонова кислота

35 До суспензії з ((1R, 4aS, 10aR)-7-ізопропіл-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а, 9,10,10а-октагідрофенантрен-1-іл)метанаміну (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбоксилату (26,8 г) в етилацетаті (300 мл) додавали 1 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (60,4 мл) та води (200 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. Водний шар відокремлювали та промивали етилацетатом (200 мл, двічі). До водного шару додавали 2 моль/л гідрохлоридної кислоти (35,2 мл) при охолодженні кригою при 0 °C, щоб регулювати рН суміші від рН 2 до рН 3, та суміш екстрагували етилацетатом (100 мл, двічі). Органічний шар відокремлювали, та екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над сульфатом магнію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (11,7 г).

¹H ЯМР (300 мгц, CDCl₃) δ 1,39 (1H, ддд, 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).

Д) трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

45 До розчину з (1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропанкарбонової кислоти (15 г) та трет-бутилового спирту (150 мл) додавали триетиламін (10,15 мл) та дифенілфосфорилазид (13,07 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та потім при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремлювали, послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (14,6 г).

55 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 6,80 (1H, д, J=0,76 гц), 7,27 (1H, ш с), 7,38 (1H, д, J=1,51 гц).

Е) метил 5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксилат

60 До розчину з трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (7,2 г) в метанолі (180 мл) додавали триетиламін (6,31 мл) та дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (828 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 90 °C протягом 6 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Реакційну

суміш фільтрували через целіт та промивали метанолом. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, до залишку додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Домішки в органічному шарі видаляли фільтрацією, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи залишок А.

- 5 До розчину з трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-бромтіофен-2-іл)циклопропіл)карбамату (7,2 г) в метанолі (180 мл) додавали триетиламін (6,31 мл) та дихлор(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (828 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при 90 °С протягом 6 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Реакційну суміш фільтрували через целіт, та промивали метанолом. Фільтрат концентрували при
- 10 зниженому тиску, до залишку додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Домішки в органічному шарі видаляли фільтрацією, та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи залишок В.

Залишки А та В поєднували та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (11,1 г).

- 15 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с), 3,76 (3H, с), 7,12 (1H, д, J=0,76 гц), 7,28 (1H, ш с), 8,07 (1H, д, J=1,51 гц).

F) 5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонова кислота

За способом аналогічним до того, що у прикладі 38, стадія С, отримували названу сполуку.

- G) трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-2-іл)циклопропіл)карбамат

За способом аналогічним до того, що у прикладі 42, стадія А, отримували названу сполуку.

- H) 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 42, стадія В, отримували названу сполуку.

- 25 I) 5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлориду (1,54 г), триетиламіну (2,12 мл), ТГФ (20 мл) та метанолу (20 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (0,428 г) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., та додавали натрію боргідрид (0,231 г) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. та додавали до води. Метанол та тетрагідрофуран випаровували при зниженому тиску, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином та сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок кристалізували з суміші етанол/гептан, отримуючи названу сполуку (1,04 г).

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

Сполуки з прикладів 72-80 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 72

- 45 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1S, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 73

- 4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

- 50 Приклад 74

N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1R, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 75

- 55 4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 76

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 77

4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 78

5 4-((1S, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід дигідрохлорид

Приклад 79

4-((1R, 2S)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 80

10 5-((1R, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 81

N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

15 A) трет-бутил ((1R, 2R)-2-(4-((5-метилізоксазол-3-іл)карбомоїл)тіофен-2-іл)циклопропіл)((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)карбамат

До суміші з 5-((1R, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбонової кислоти (50,0 мг) та ТГФ (2 мл) додавали оксалілхлорид (0,014 мл) при 0 °C, та суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Розчинник випаровували при зниженому тиску отримуючи хлорангідрид кислоти, проміжну сполуку.

20 До суміші з 5-метилізоксазол-3-аміну (19,3 мг), DMAP (8,01 мг) та піридину (2 мл) додавали суміш зазначеного вище хлорангідриду кислоти та ТГФ (1,5 мл) при 60 °C, та суміш перемішували при 60 °C протягом 2 год. Реакційну суміш нейтралізували насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над сульфатом магнію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (17,2 мг).

МС: [M-Вос+H]⁺ 362,3.

30 B) N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

За способом аналогічним до того, що у прикладі 1, стадія Н, отримували названу сполуку.

Приклад 82

4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

35 A) (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат транс-2-(5-Бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбонова кислота (47,8 г) та (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-ол (29,2 г) розчиняли в етанолі (480 мл) при 57 °C, діізопропілового ефіру (480 мл) додавали, та суміш охолоджували до 53 °C. Реакційну суміш перемішували при 53 °C протягом 1 год., охолоджували до кімнатної температури, та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C та перемішували протягом 1 год. Осад збирали фільтрацією, та промивали змішаним розчинником етилацетат/гексан (1/2 = етилацетат/гексан (об./об.)), отримуючи названу сполуку (32,6 г, >99 % д.е.).

МС: [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246,8.

45 B) (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат (R)-2-Аміно-3-фенілпропан-1-олу (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилат (32,5 г) розчиняли в етанолі (430 мл) при 60 °C, додавали діізопропіловий ефір (850 мл), та суміш охолоджували до 55 °C. Реакційну суміш перемішували при 55 °C протягом 1 год., охолоджували до кімнатної температури, та перемішували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, перемішували протягом 1 год., та осад збирали фільтрацією та промивали змішаним розчинником етилацетат/гексан (1/2 = етилацетат/гексан (об./об.)) отримуючи названу сполуку (27,5 г, >99 % д.е.).

МС: [M-H-(C₉H₁₃NO)]⁻ 246,8.

C) (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбонова кислота

55 До суміші з (R)-2-аміно-3-фенілпропан-1-олу (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбоксилату (26,0 г) та етилацетату додавали 1 моль/л водний розчин гідрохлоридної кислоти, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Толуол додавали до залишку, та суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (16,1 г).

60 МС: [M-H]⁻ 246,8.

D) трет-бутил ((1R, 2S)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

До суміші з (1R, 2R)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропанкарбонової кислоти (16,0 г) та трет-бутилового спирту (200 мл) додавали триетиламін (10,8 мл) та дифенілфосфорилазид (16,7 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та при 80 °C протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (18,1 г).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Е) метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилат

До суміші з трет-бутил ((1R, 2S)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (9,00 г) та метанолу (200 мл) додавали триетиламін (7,88 мл) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (1,04 г), та суміш нагрівали при 90 °C протягом 6 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Нерозчинну речовину відфільтровували, застосовуючи целіт, та промивали метанолом, та фільтрат концентрували при зниженому тиску та екстрагували етилацетатом та водою. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи залишок А.

До суміші з трет-бутил ((1R, 2S)-2-(5-бромтіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (9,00 г) та метанолу (200 мл) додавали триетиламін (7,88 мл) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-паладію(II) дихлорид (1,04 г), та суміш перемішували при 90 °C протягом 6 год. в атмосфері монооксиду вуглецю (3 атм). Нерозчинну речовину відфільтровували, застосовуючи целіт, та промивали метанолом, та фільтрат концентрували при зниженому тиску та екстрагували етилацетатом та водою. Екстракт та залишки А поєднували, промивали 5 % амонійною водою (двічі), водним розчином N-ацетил-L-цистеїну (двічі), водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат), отримуючи названу сполуку (15,2 г).

МС: [M-Вос+2H]⁺ 198,1.

Ф) 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонова кислота

До розчину з метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксилату (15,2 г) в ТГФ (50 мл)/метанол (50 мл) додавали 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (63,9 мл) при 0 °C, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридною кислотою при 0 °C, та екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок промивали діізопропіловим ефіром, отримуючи названу сполуку (13,4 г).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,00-1,11 (2H, м), 1,34-1,42 (9H, м), 1,92 (1H, ддд, J=9,09, 6,25, 3,22 гц), 2,54-2,66 (1H, м), 7,21 (1H, ш с), 7,42 (1H, д, J=1,14 гц), 7,50 (1H, д, J=1,51 гц), 12,99 (1H, ш с).

Г) трет-бутил ((1R, 2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

До розчину з 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбонової кислоти (13,3 г) в ДМФ (200 мл) додавали 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (6,49 г), триетиламін (13,08 мл) та О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (21,42 г), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду та етилацетат, та осад збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (12,1 г). Фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали 0,1 моль/л гідрохлоридною кислотою, насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, води та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат, та осад збирали фільтрацією. Отриману тверду речовину промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (2,86 г).

МС: [M+H]⁺ 381,1.

Н) 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суспензії з трет-бутил ((1R, 2S)-2-(5-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (1,67 г) в етилацетаті (10 мл) та метанолі (10 мл) додавали 4 моль/л

розчин гідрогенхлорид/етилацетат (10,97 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (1,55 г).

МС: [M+H-(2HCl)]⁺ 281,0.

5 І) 4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (1,00 г), натрію гідрокарбонату (549 мг), ТГФ (15 мл) та метанолу (15 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (254 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °С протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв. Натрію боргідрид (161 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш перемішували протягом ночі та концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з сумішшю метанол/діізопропілового ефіру, отримуючи названу сполуку (723 мг).

20 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 0,33-0,42 (2H, м), 0,54-0,65 (2H, м), 1,01-1,17 (1H, м), 1,20-1,32 (1H, м), 1,53-1,66 (1H, м), 2,56-2,65 (4H, м), 2,86-3,02 (3H, м), 7,75 (1H, с), 8,07 (1H, ш с), 9,26-9,56 (2H, м).

Приклад 83

25 4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 84

30 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з (1S, 2R)-4-(2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (3,36 г), ТГФ (30 мл) та метанолу (30 мл) додавали триетиламін (3,31 мл), триетилортоформіат (2,10 мл) та циклобутанон (0,856 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію боргідрид (540 мг) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску та отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол). До отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат, та суміш перемішували протягом ночі та концентрували при зниженому тиску. Залишок кристалізували з суміші етанол/вода/етилацетат, отримуючи названу сполуку (2,17 г).

45 ¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Сполуки з прикладів 85-92 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 85

50 4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 86

N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлорид

55 Приклад 87

4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 88

60 4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 89
4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 90
4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 91
5-((1R, 2R)-2-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 92
5-((1R, 2R)-2-((1-(циклопропілкарбоніл)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 93
N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

А) 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (50 мг), 4,4-дифторциклогексанамін (27,3 мг) та триетиламін (0,094 мл) розчиняли в ДМФ (1 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (77 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок (70,5 мг) та 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (4,0 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (51 мг).

МС: $[M-HCl+H]^+$ 315,1.

В) N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид (40,0 мг), комплексу боран-2-піколін (36,7 мг), метанолу (2,0 мл) та оцтової кислоти (0,2 мл) додавали дигідро-2H-піран-4(3H)-он (17,1 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год., та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату додавали при 0 °C. Суміш екстрагували етилацетатом, та екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/гексан), отриманий залишок розчиняли в етилацетаті, та розчин фумарвої кислоти (9,3 мг) в етанолі додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та розчинник випаровували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (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).

Приклад 94
N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R, 2S)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 95
4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

А) 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід

4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (150 мг), 5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-амін (69,7 мг) та триетиламін (0,281 мл) розчиняли в ДМФ (5 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (230 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та осад збирали фільтрацією, отримуючи тверду речовину А. Фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим

сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи тверду речовину В. Тверду речовину (197 мг) поєднували з отриманими твердими речовинами А та В, та 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (4 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (120 мг).

МС: $[M-HCl+H]^+$ 295,1.

В) 4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (40,0 мг), триетиламіну (22,0 мг), ТГФ (1,0 мл) та метанолу (1,0 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (11,8 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при 50 °С протягом 1,5 год., та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Натрію боргідрид (8,2 мг) додавали при 0 °С, реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., та до реакційної суміші додавали етилацетат, воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш екстрагували етилацетатом/ТГФ, та екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (метанол/етилацетат), отриманий залишок суспендували в етилацетаті, та розчин фумарвої кислота (8,4 мг) в етанолі додавали при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., та тверду речовину збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (28,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 96

4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду фумарат

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 97

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1S, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (40,0 мг), триетиламіну (22,0 мг), ТГФ (1,0 мл) та метанолу (1,0 мл) додавали тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегід (18,6 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, додавали натрію боргідрид (8,2 мг) при 0 °С, та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали етилацетат та воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (метанол/етилацетат), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок кристалізували з суміші етанол/гептан, отримуючи названу сполуку (31,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 98

5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1R, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 99

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (40,0 мг), триетиламіну (22,0 мг), триметилортоформіату (17,3 мг), метанолу (1,0 мл) та ТГФ (1,0 мл) додавали циклобутанон (11,8 мг) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Натрію боргідрид (8,2 мг) додавали при охолодженні кригою, реакційну суміш перемішували протягом 30 хв., та додавали етилацетат та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату. Суміш

екстрагували етилацетатом/ТГФ, та екстракт промивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчину гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (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).

Приклад 100

4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід гідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 101

4-((4-(((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойної кислоти дигідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 102

4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид (35,0 мг), натрію гідрокарбонату (21,0 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклопропанкарбальдегід (8,99 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали натрію боргідрид (5,69 мг) при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Суміш перемішували протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (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, ш с), 10,34 (1H, с).

МС: $[\text{M}-2\text{HCl}+\text{H}]^+$ 331,2.

Приклад 103

4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 104

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (35,0 мг), натрію гідрокарбонату (21,0 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклобутанон (9,01 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали натрію боргідрид (5,69 мг) при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Суміш перемішували протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (29,6 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-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).

5 Сполуки з прикладів 105 – 107 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 105

4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид [оптичний ізомер, сполука отримана з метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилату (оптичний ізомер, великий час утримання)]

Приклад 106

4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

15 Приклад 107

4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 108

20 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

А) трет-бутил ((1R, 2S)-2-(2-метил-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

25 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (100 мг), тетрагідро-2H-піран-4-амін (0,042 мл) та триетиламін (0,117 мл) розчиняли в ДМФ (5 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N'',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (153 мг), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/гексан), отримуючи названу сполуку (114 мг).

МС: [M-HCl+H]⁺ 381,3.

В) 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

35 До розчину трет-бутил ((1R, 2S)-2-(2-метил-5-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (110 мг) в етилацетаті (3 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (0,723 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (92 мг).

МС: [M-HCl+H]⁺ 281,2.

40 С) 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

45 До суміші з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлориду (35,0 мг), натрію гідрокарбонату (13,9 мг), ТГФ (1,5 мл) та метанолу (1,5 мл) додавали циклобутанон (9,94 мкл). В атмосфері азоту, реакційну суміш перемішували при 60 °C протягом 1,5 год. та при кімнатній температурі протягом 30 хв., додавали натрію боргідрид (6,27 мг) при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, додавали воду та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Суміш перемішували протягом ночі, та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (29,7 мг).

55 ¹H ЯМР (300 мгц, ДМСО-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, ш с).

Приклад 109

60 4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Названу сполуку могли отримувати відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Сполуки з прикладів 110 та 111 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 110

4-(((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)бензойна кислота

Приклад 111

5-((1R, 2R)-2-(((5-аміно-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід

Приклад 112

5-((1R, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід

До суміші з 5-((1R, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду дигідрохлориду (40 мг), триетиламіну (0,055 мл), ТГФ (1 мл) та метанолу (1 мл) додавали циклобутанкарбальдегід (13,33 мг) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв., та додавали натрію боргідрід (7,5 мг) при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали воду, етилацетат та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), та до отриманої фракції додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриманий залишок промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (31 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 113

5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід малат

До суспензії з L-(-)-яблучної кислоти (50,2 мг, 0,37 ммоль) в етилацетаті (2 мл) додавали розчин 5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду (120 мг, 0,37 ммоль) в етанолі (1 мл) при 60 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат (2 мл) та етанол (0,5 мл), та додатково додавали етилацетат (2 мл). Осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (106 мг). Отриману названу сполуку (106 мг) перекристалізували з етанолу (0,3 мл) та етилацетату (1,2 мл), отримуючи названу сполуку (65,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 114

5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду сукцинат

До розчину бурштинової кислоти (36,9 мг, 0,31 ммоль) в етанолі (3 мл) додавали 5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід (100 мг, 0,31 ммоль) при 60 °C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали етилацетат (2 мл) та етанол (0,5 мл), та додатково додавали етилацетат (2 мл). Осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (105 мг). Отриману названу сполуку (105 мг) перекристалізували з етанолу (0,8 мл) та етилацетату (1,2 мл), отримуючи названу сполуку (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).

Приклад 115

5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду фумарат

До розчину фумарвої кислота (42,7 мг, 0,37 ммоль) в етанолі (1 мл) додавали розчин 5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду (118 мг, 0,37 ммоль) в етилацетаті (3 мл) при 60 °С. До реакційної суміші додавали етилацетат (2 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі, та осад збирали фільтрацією, отримуючи названу сполуку (122 мг). Отриману названу сполуку (122 мг) перекристалізували з етанолу (1,08 мл) та етилацетату (1,8 мл), отримуючи названу сполуку (85 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 0,06-0,17 (2H, м), 0,36-0,48 (2H, м), 0,82-1,18 (3H, м), 1,52 (2H, qd, 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, td, 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).

Приклад 116

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду фосфат

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду (100 мг) та етанолу (4 мл) додавали 1 моль/л водний розчин фосфорної кислоти (0,329 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та кристалізували з суміші етанол/вода/діізопропіловий ефір, отримуючи названу сполуку (97,0 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 117

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду сукцинат

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду (100 мг) та етилацетату (4 мл) додавали суміш бурштинової кислоти (35,3 мг) та етанолу (1 мл) при 70 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та кристалізували з суміші етанол/вода/діізопропіловий ефір, отримуючи названу сполуку (78,2 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, ш с).

Приклад 118

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду сульфат

А) 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід

До суспензії 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (13,3 г), ТГФ (120 мл) та метанолу (120 мл) додавали триетиламін (15,7 мл), триетил ортоформіат (8,32 мл) та циклобутанон (3,39 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Натрію боргідрид (2,14 г) додавали при охолодженні кригою, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин амонію хлорид при 0 °С, та суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв. Органічний розчинник випаровували при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату та ТГФ, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт послідовно промивали водою та насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Отриманий залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), отримуючи названу сполуку (6,35 г).

МС: [M+H]⁺ 335,0.

В) 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду сульфат

До суміші з 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду (9,51 г) та ТГФ (150 мл) додавали 10 % водний розчин сірчаної кислоти (27,4 мл) при кімнатній температурі, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали етилацетат (100 мл), та суміш додатково перемішували протягом 1 год. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом. Отриману тверду речовину (10,8 г) розчиняли в етанолі (100 мл) та воді (65 мл) при 65 °С, та суміш перемішували при 65 °С протягом 30 хв. До реакційної суміші додавали по краплям етилацетат (250 мл). Реакційну суміш повільно охолоджували до кімнатної

температури, та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (9,46 г).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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, квін, J=8,05 гц), 7,74 (1H, д, J=1,14 гц), 8,04 (1H, д, J=1,14 гц).

Приклад 119

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід

До 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (650 мг) додавали етилацетат та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (523 мг).

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) 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).

Приклад 120

5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід

До 5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлориду (600 мг) додавали етилацетат та насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (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).

Сполуки з прикладів 121 та 122 могли бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 121

4-((1S, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 122

4-((1S, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад 123

4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

А) метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат

Метил 4-(транс-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (8 г) фракціонували застосовуючи SFC (колонка: CHIRALPAK AD, 20 мм ID×250 мм, виробництва Daicel Corporation, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол = 900/100), та отриману фракцію концентрували при зниженому тиску, отримуючи метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (оптичний ізомер, короткий час утримання) (3,68 г) та метил 4-((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання) (3,72 г).

метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (оптичний ізомер, короткий час утримання)

ВЕРХ час утримання 4,834 хв. (колонка: CHIRALPAK ADH, 4,6 мм ID×150 мм, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол= 900/100, швидкість потоку: 2,5 мл/хв., температура: 35 °C, детектування: УФ 220 нм, концентрація: 0,5 мг/мл, об'єм вприскування: 0,005 мл).

МС: [M-tBu+2H]⁺ 256,1.

метил 4-((1R, 2S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (оптичний ізомер, великий час утримання)

ВЕРХ час утримання 6,885 хв. (колонка: CHIRALPAK ADH, 4,6 мм ID×150 мм, рухома фаза: діоксид вуглецю/метанол= 900/100, швидкість потоку: 2,5 мл/хв., температура: 35 °C, детектування: УФ 220 нм, концентрація: 0,5 мг/мл, об'єм вприскування: 0,005 мл).

МС: [M-tBu+2H]⁺ 256,1.

В) 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонова кислота

Метил 4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксилат (3,2 г) розчиняли в метанолі (20 мл) та тетрагідрофуран (10 мл), 2 моль/л водний розчин натрію гідроксиду (12,9 мл) додавали при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали 1 моль/л гідрохлоридної кислота, та екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (3,06 г).

МС: [M-H]⁻ 296,0.

С) трет-бутил ((1R, 2S)-2-(2-метил-5-((1-метил-1H-піразол-4-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамат

4-((1S, 2R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбонову кислоту (3,06 г), 1-метил-1H-піразол-4-аміну гідрохлорид (1,37 г) та триетиламін (5,73 мл) розчиняли в ДМФ (30 мл), додавали О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (4,69 г), та суміш перемішували при 40 °С протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим водним розчином натрію гідрокарбонату, водою та насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (гексан/етилацетат та метанол/етилацетат), отримуючи названу сполуку (3,7 г).

МС: [M+H]⁺ 377,1

Д) 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

До суспензії трет-бутил ((1R, 2S)-2-(2-метил-5-((1-метил-1H-піразол-4-іл)карбомойл)тіофен-3-іл)циклопропіл)карбамату (3,7 г) в етилацетаті (45 мл) та метанолі (25 мл) додавали 4 моль/л розчин гідрогенхлорид/етилацетат (49,1 мл) при 0 °С, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Осаджену тверду речовину збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи названу сполуку (3 г).

МС: [M+H-2HCl]⁺ 277,1.

Е) 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

До суспензії з 4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлориду (3 г) в метанолі (40 мл) додавали триетиламін (2,99 мл, 21,5 ммоль), триметоксиметан (1,90 мл, 17,2 ммоль) та циклобутанон (0,77 мл, 10,3 ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, та додавали натрію боргідрид (487 мг) при охолодженні при -40 °С. Реакційну суміш перемішували при -40 °С протягом 1 год., додавали насичений водний розчин амонію хлорид, та суміш концентрували при зниженому тиску. До залишку додавали насичений водний розчин натрію гідрокарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом. Екстракт промивали насиченим сольовим розчином, та сушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випаровували при зниженому тиску, та залишок чистили, застосовуючи силікагелеву колоночну хроматографію (етилацетат/метанол), отримуючи названу сполуку (2 г).

МС: [M+H]⁺ 331,1.

Ф) 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду гідрохлорид

4N розчин гідрогенхлорид/етилацетат (6,08 мл, 24,33 ммоль) додавали до розчину 4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксаміду (2,68 г, 8,11 ммоль) в етилацетаті (20 мл) при 0 °С. Осад збирали фільтрацією, та промивали етилацетатом, отримуючи білу тверду речовину. Отриману білу тверду речовину перекристалізували з етанолу, води та етилацетату, отримуючи названу сполуку (1,920 г) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (300 мгц, DMSO-d₆) δ 1,10-1,26 (1H, м), 1,51-1,55 (1H, м), 1,66-1,94 (2H, м), 2,14-2,36 (4H, м), 2,39-2,50 (4H, м), 2,76-2,81 (1H, м), 3,70-3,93 (4H, м), 7,50-7,57 (2H, м), 7,92 (1H, с), 9,68 (2H, ш с), 10,33 (1H, с).

Сполуки з прикладів 124 та 125 можуть бути отримані відповідно до способів отримання, описаних в представленому описі, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них.

Приклад 124

4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксаміду дигідрохлорид

Приклад 125

5-((1S, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксаміду гідрохлорид

Приклад сполук показані в наступних таблицях. МС в таблицях показує виміряне значення.

Таблиця 1-1

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
1	4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	295,0
2	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	349,1
3	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		HCl	353,1
4	5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-1-метил-1H-піразол-3-карбоксамід		HCl	299,1
5	4-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтамід		2HCl	325,1
6	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-2-нафтамід		HCl	421,1

Таблиця 1-2

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
7	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2-нафтамід		2HCl	379,2
8	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	413,2
9	7-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксамід		2HCl	317,0
10	7-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксамід		2HCl	371,1
11	7-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксамід		HCl	391,2
12	N-(4,4-дифторциклогексил)-7-(транс-2-((тетрагідро-2Н-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-2,3-дигідро-1-бензофуран-5-карбоксамід		HCl	435,2

Таблиця 1-3

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
13	5-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилнікотинамід		2HCl	310,2

Таблиця 1-3

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
14	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-6-метилнікотинамід		2HCl	364,2
15	3-(транс-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-1-нафтамід		2HCl	325,1
16	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-3-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-1-нафтамід		2HCl	423,2
17	4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		1/2 фумарат	349,1
18	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід		фумарат	369,1

Таблиця 1-4

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
19	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	335,1
20	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	391,1

Таблиця 1-4

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
21	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	399,2
22	4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	331,3
23	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	335,1
24	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	399,2

Таблиця 1-5

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
25	4-(транс-2-аміноциклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	277,1
26	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	349,1
27	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,1

Таблиця 1-5

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
28	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід		HCl	355,2
29	N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	385,1
30	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		HCl	355,2

Таблиця 1-6

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
31	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	385,1
32	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,1
33	5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	335,1
34	5-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	317,2

Таблиця 1-6

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
35	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіазол-2-карбоксамід		HCl	356,2
36	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід		HCl	355,1

Таблиця 1-7

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
37	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,1
38	N-циклопентил-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	335,1
39	N-циклопентил-5-((1S, 2S)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	335,1
40	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	379,1
41	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1S, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	379,1

Таблиця 1-7

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
42	5-((1R, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,1

Таблиця 1-8

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
43	5-((1S, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,1
44	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	385,0
45	5-((1R, 2R)-2-(цис-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід або 5-((1R, 2R)-2-(транс-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	398,1
46	5-((1R, 2R)-2-(цис-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід або 5-((1R, 2R)-2-(транс-(4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	398,1

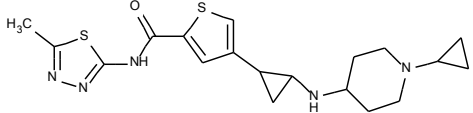
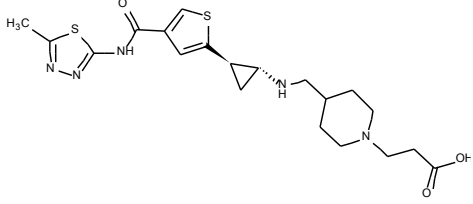
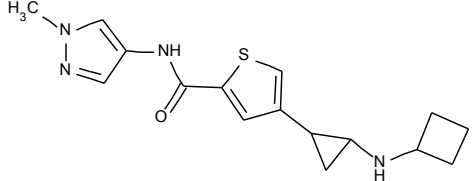
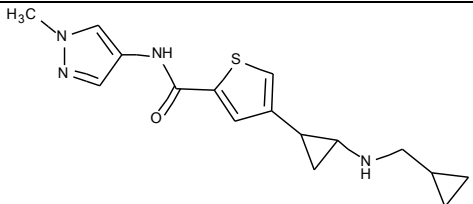
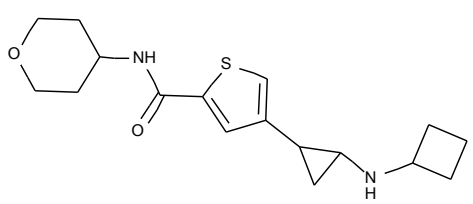
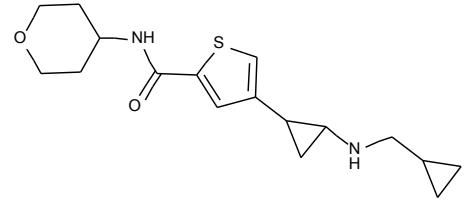
Таблиця 1-9

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
47	5-((1R, 2R)-2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	385,0
48	5-((1R, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	403,9
49	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	364,9
50	N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-((1R, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	364,0
51	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	399,0
52	5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	446,1

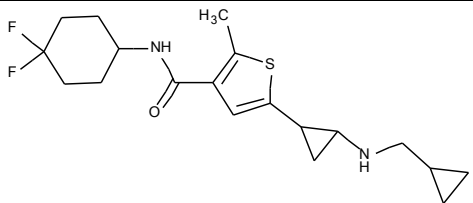
Таблиця 1-10

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
53	N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	378,0
54	N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	375,0
55	N-(1,5-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	375,1
56	N-циклопропіл-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,0
57	4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	335,0
58	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	379,1

Таблиця 1-11

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
59	4-(транс-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	404,2
60	3-(4-(((1R, 2R)-2-(4-((5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)пропанової кислота		3HCl	450,0
61	4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,1
62	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,0
63	4-(транс-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0
64	4-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0

Таблиця 1-12

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
65	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксамід		HCl	369,1

Таблиця 1-12

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
66	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	413,1
67	N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(транс-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	399,0
68	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	335,1
69	5-(транс-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	349,0
70	2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(транс-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	393,0

Таблиця 1-13

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
71	5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,0
72	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1S, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	377,0

73	4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0
74	N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1R, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	379,0
75	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0
76	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0

Таблиця 1-14

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
77	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	321,0
78	4-((1S, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	404,0
79	4-((1R, 2S)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	404,0

Таблиця 1-14

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
80	5-((1R, 2R)-2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		HCl	424,0
81	N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	362,0
82	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,0

Таблиця 1-15

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
83	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,0
84	4-((1S, 2R)-2-((циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,0
85	4-((1R, 2S)-2-((циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	335,0
86	N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-((1R, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	375,1

87	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,1
88	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,1

Таблиця 1-16

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
89	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,1
90	4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	317,0
91	5-((1R, 2R)-2-((1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		HCl	426,1
92	5-((1R, 2R)-2-((1-циклопропілкарбоніл)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		HCl	452,1
93	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1S, 2R)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	399,0

Таблиця 1-17

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
94	N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-((1R, 2S)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	399,0
95	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	349,0
96	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		фумарат	349,0
97	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1S, 2R)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	391,0

Таблиця 1-18

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
98	5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-((1R, 2S)-2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	391,0
99	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	349,0

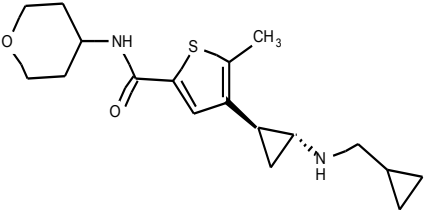
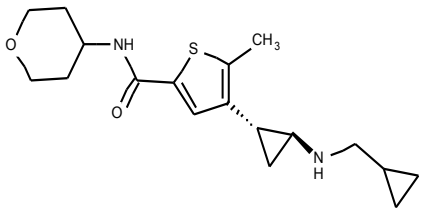
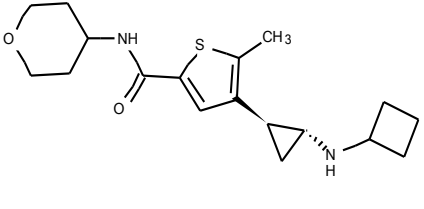
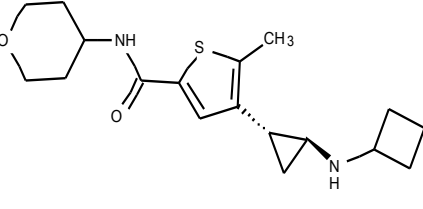
Таблиця 1-18

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
100	4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	349,0
101	4-((4-(((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)метил)бензойна кислота		2HCl	532,1

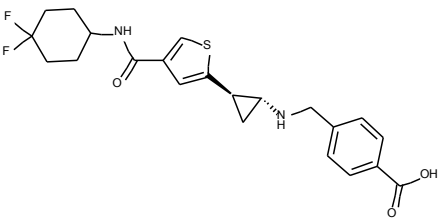
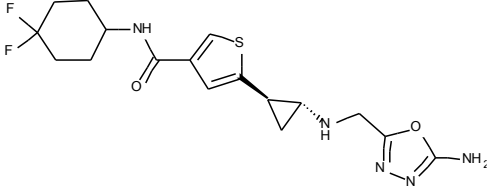
Таблиця 1-19

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
102	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	331,1
103	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	331,1
104	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	331,1
105	4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	331,1

Таблиця 1-20

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
106	4-((1S, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	335,0
107	4-((1R, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	335,0
108	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	335,0
109	4-((1R, 2S)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	335,0

Таблиця 1-21

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
110	4-((((1R, 2R)-2-(4-((4,4-дифторциклогексил)карбомойл)-2-тієніл)циклопропіл)аміно)метил)бензойна кислота		HCl	435,0
111	5-((1R, 2R)-2-(((5-аміно-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід		2HCl	398,0

Таблиця 1-21

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
112	5-((1R, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	335,1
113	5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		L-малат	321,2
114	5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		сукцина т	321,2
115	5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		фумара т	321,1

Таблиця 1-22

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
116	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		H ₃ PO ₄	335,1
117	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		сукцина т	335,1
118	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		H ₂ SO ₄	335,1

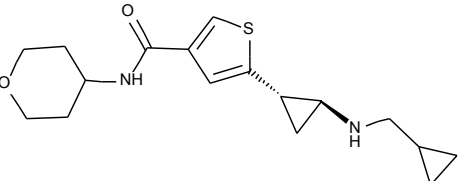
Таблиця 1-22

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
119	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід			335,0
120	5-((1R, 2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід			321,1

Таблиця 1-23

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
121	4-((1S, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	345,1
122	4-((1S, 2R)-2-((циклобутилметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	349,1
123	4-((1S, 2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід		HCl	331,2
124	4-((1S, 2R)-2-аміноциклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід		2HCl	281,1

Таблиця 1-23

№ пр.	Назва за IUPAC	структура	сіль	МС
125	5-((1S, 2S)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід		HCl	321,2

Інші переважні конкретні приклади сполуки, явлених формулою (I), включають наступні сполуки показані в прикладах, їх оптично активну форму, та суміш їх оптично активних форм. Наступні сполуки, показані в прикладах, їх оптично активна форма та суміш їх оптично активну форм можуть отримувати відповідно до зазначених вище способів отримання, способів, показаних в прикладах, або способів, аналогічних до них. Відносна конфігурація замісника на циклопропановому кільці являє собою цис- або транс- конфігурацію, переважно транс.

Приклад A1

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A2

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A3

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A4

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A5

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-циклопентилтіофен-2-карбоксамід

Приклад A6

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A7

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A8

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A9

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A10

4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A11

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A12

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A13

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A14

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A15

N-циклопентил-4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A16

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A17

4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід

Приклад A18

- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A19
- 5 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A20
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(оксетан-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A21
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3,3-дифторциклобутил)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A22
- 10 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A23
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-2-тієніл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A24
- 15 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(піридин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A25
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A26
- 20 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A27
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3-метилоксетан-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A28
- 25 N-циклопропіл-4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A29
- N-циклопентил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A30
- 30 N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A31
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A32
- 35 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A33
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A34
- 40 N-циклопентил-4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A35
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A36
- 45 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A37
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A38
- 50 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A39
- 55 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A40
- N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A41
- 60

- N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A42
 N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 5 Приклад A43
 N-циклопентил-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A44
 10 4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A45
 N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 15 Приклад A46
 N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A47
 N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 20 Приклад A48
 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A49
 25 N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A50
 N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 30 Приклад A51
 N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A52
 N-циклопентил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 35 Приклад A53
 N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A54
 40 N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A55
 N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 45 Приклад A56
 N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A57
 N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 50 Приклад A58
 4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A59
 4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 55 Приклад A60
 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад A61
 N-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 60

- Приклад A62
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 5 Приклад B1
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад B2
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 10 Приклад B3
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад B4
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 15 Приклад B5
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-циклопентил-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад B6
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 20 Приклад B7
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B8
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 25 Приклад B9
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B10
4-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 30 Приклад B11
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 35 Приклад B12
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад B13
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 40 Приклад B14
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад B15
N-циклопентил-4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 45 Приклад B16
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B17
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 50 Приклад B18
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 55 Приклад B19
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B20
4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(оксетан-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 60 Приклад B21

- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3,3-дифторциклобутил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B22
- 5 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B23
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-2-тієніл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B24
- 10 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(піридин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B25
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B26
- 15 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B27
- 4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(3-метилоксетан-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B28
- 20 N-циклопропіл-4-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B29
- N-циклопентил-5-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B30
- 25 5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B31
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B32
- 30 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B33
- 35 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B34
- N-циклопентил-4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B35
- 40 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
 Приклад B36
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B37
- 45 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B38
- 50 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B39
- 4-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B40
- 55 N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
 Приклад B41
- 60 N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід

- Приклад B42
N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метил-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 5 Приклад B43
N-циклопентил-5-метил-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B44
5-метил-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 10 Приклад B45
5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B46
5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 15 Приклад B47
5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B48
20 5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B49
5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 25 Приклад B50
N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B51
N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 30 Приклад B52
N-циклопентил-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B53
35 N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B54
5-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 40 Приклад B55
5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад B56
5-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- 45 Приклад B57
5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-4-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад C1
50 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад C2
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад C3
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 55 Приклад C4
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад C5
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-циклопентилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад C6
60 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід

- Приклад С7
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 5 Приклад С8
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С9
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С10
5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 10 Приклад С11
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С12
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 15 Приклад С13
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С14
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 20 Приклад С15
N-циклопентил-5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С16
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 25 Приклад С17
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С18
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 30 Приклад С19
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С20
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(оксетан-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 35 Приклад С21
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3,3-дифторциклобутил)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С22
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 40 Приклад С23
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-2-тієніл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С24
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(піридин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 45 Приклад С25
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С26
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 50 Приклад С27
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3-метилоксетан-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С28
N-циклопропіл-5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
- 55 Приклад С29
N-циклопентил-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад С30
N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
- 60 Приклад С31

- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C32
- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C33
- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C34
- 10 N-циклопентил-5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C35
- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C36
- 15 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C37
- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C38
- 20 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C39
- 5-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C40
- 25 N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C41
- 30 N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C42
- N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C43
- 35 N-циклопентил-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C44
- 5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C45
- 40 N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C46
- 45 N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C47
- N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C48
- 50 N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C49
- 55 N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C50
- N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C51

- N-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C52
- 5 N-циклопентил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C53
- N-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C54
- 10 N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C55
- N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
15 Приклад C56
- N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад C57
- 20 N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D1
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D2
- 25 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D3
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D4
- 30 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D5
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-циклопентил-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D6
- 35 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D7
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D8
- 40 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D9
- 45 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D10
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D11
- 50 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D12
- 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1Н-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D13
- 55 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1Н-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D14
- 60 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1Н-піразол-5-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід

- Приклад D15
N-циклопентил-5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад D16
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-
5 іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D17
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-
карбоксамід
- Приклад D18
10 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-
карбоксамід
- Приклад D19
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-
карбоксамід
- 15 Приклад D20
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(оксетан-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D21
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(3,3-дифторциклобутил)-2-метилтіофен-3-
карбоксамід
- 20 Приклад D22
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-оксадіазол-2-
іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D23
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-2-тієніл)тіофен-3-
25 карбоксамід
- Приклад D24
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(піридин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D25
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-оксазол-5-іл)тіофен-3-
30 карбоксамід
- Приклад D26
5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-(трифторметил)-1,3,4-тіадіазол-2-
іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D27
35 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(3-метилоксетан-3-іл)тіофен-3-
карбоксамід
- Приклад D28
N-циклопропіл-5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад D29
40 N-циклопентил-2-метил-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-
карбоксамід
- Приклад D30
2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-
3-карбоксамід
- 45 Приклад D31
5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-
іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад D32
5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-
50 метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад D33
5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-
метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад D34
55 N-циклопентил-5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метилтіофен-3-
карбоксамід
- Приклад D35
5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-
метилтіофен-3-карбоксамід
- 60 Приклад D36

- 5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D37
- 5 5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D38
- 5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D39
- 10 5-(2-((1-циклопропілпіперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D40
- N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
15 Приклад D41
- N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D42
- N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
20 Приклад D43
- N-циклопентил-2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D44
- 25 2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D45
- 2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
30 Приклад D46
- 2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D47
- 2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
35 Приклад D48
- 2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D49
- 40 2-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D50
- N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
45 Приклад D51
- N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D52
- N-циклопентил-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
50 Приклад D53
- N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D54
- 55 2-метил-N-(1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D55
- 2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
60 Приклад D56

- 2-метил-N-(3-метил-1,2-оксазол-5-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D57
- 5 2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)-5-(2-((1-(2,2,2-трифторетил)піперидин-4-іл)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D58
- 5-(2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D59
- 10 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D60
- 2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D61
- 15 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад D62
- N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D63
- 20 N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метил-5-(2-((тетрагідро-2H-піран-4-ілметил)аміно)циклопропіл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад D64
- 25 5-(2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад E1
- 4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
Приклад E2
- 30 4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
Приклад E3
- 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад E4
- 35 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад E5
- 40 4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
Приклад E6
- 4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід
Приклад E7
- 45 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад E8
- 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-3-карбоксамід
Приклад E9
- 50 4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
Приклад E10
- 4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
Приклад E11
- 55 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
Приклад E12
- 60 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід

- Приклад E13
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 5 Приклад E14
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад E15
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- 10 Приклад E16
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-етил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E17
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 15 Приклад E18
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E19
20 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E20
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 25 Приклад E21
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E22
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 30 Приклад E23
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E24
35 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E25
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 40 Приклад E26
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад E27
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- 45 Приклад E28
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E29
50 4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E30
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 55 Приклад E31
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад E32
60 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-4-іл)тіофен-3-карбоксамід

- Приклад E33
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 5 Приклад E34
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад E35
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- 10 Приклад E36
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E37
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 15 Приклад E38
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад E39
20 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад E40
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(1,3-диметил-1H-піразол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 25 Приклад E41
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E42
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- 30 Приклад E43
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- Приклад E44
35 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E45
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-2-карбоксамід
- 40 Приклад E46
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-5-метилтіофен-2-карбоксамід
- Приклад E47
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)-2-метилтіофен-3-карбоксамід
- 45 Приклад E48
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(4,4-дифторциклогексил)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E49
50 4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E50
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 55 Приклад E51
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E52
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 60

- Приклад E53
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 5 Приклад E54
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E55
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 10 Приклад E56
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,2-оксазол-3-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E57
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 15 Приклад E58
4-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E59
20 5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E60
5-(2-((3-аміноциклобутил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 25 Приклад E61
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E62
4-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 30 Приклад E63
5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E64
35 5-(2-((4-аміноциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(2-метил-1,3-тіазол-5-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E65
4-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 40 Приклад E66
4-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E67
5-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 45 Приклад E68
5-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E69
50 4-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- Приклад E70
4-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-5-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-2-карбоксамід
- 55 Приклад E71
5-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-2-метил-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- Приклад E72
5-(2-((4,4-дифторциклогексил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід
- 60

Експериментальний приклад 1

Спосіб генної інженерії, описаний нижче, здійснювали відповідно до способу, описаному в книзі (Maniatis et al., Molecular Клонування, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989), або способу, описаному в протоколі, що додається до реагента.

- 5 (1) Будова GST-міченого вектора експресії, який має послідовність розщеплення TEV протеази

GST-мічений вектор експресії, який має послідовність розщеплення TEV протеази, конструювали послідовними 2 рази ПЛР способами. На завершення, ПЛР здійснювали, застосовуючи pGEX6P1 (GE Healthcare), як темплату, два праймери

10 GST-Sw-F:
5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'
[SEQ ID NO: 1]
GST-Tv-R1:
5'-CGCCCTGAAAGTACAGGTTCTCATCCGATTTTGGAGGATGGTCG-3'
15 [SEQ ID NO: 2]

та PrimeStar GXL ДНК полімерази (Takara Bio Inc.). Темплату ДНК 0,5 мкл, PrimeStar GXL ДНК полімеразний буфер 10 мкл, 2,5 мМ dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчину праймер кожен 1,5 мкл, PrimeStar GXL ДНК полімерази 1 мкл, та стерильної дистильованої води 31,5 мкл змішували. Після обробки при 98 °C протягом 1 хв., ПЛР починали з 35 повторів реакцій при 98 °C протягом 10 секунд, при 65 °C протягом 5 секунд, та при 72 °C протягом 25 секунд, з наступною реакцією при 72 °C протягом 1 хв. Потім, ПЛР здійснювали, застосовуючи отриманий ПЛР продукт як темплату, два праймери

20 GST-Sw-F:
5'-AGAATCATTTAAATGGTGATCATGTAACCCATCCT-3'
[SEQ ID NO: 1]
GST-Tv-R2:
5'-ATAATAGGATCCGCCCTGAAAGTACAGGTTCTC-3'
25 [SEQ ID NO: 3]

та PrimeStar GXL ДНК полімерази. Темплату ДНК 0,5 мкл, буфер PrimeStar GXL ДНК полімерази 10 мкл, 2,5 мМ dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчин праймеру кожен 1,5 мкл, PrimeStar GXL ДНК полімерази 1 мкл, та стерильної дистильованої води 31,5 мкл змішували разом. Після обробки при 98 °C протягом 1 хв., ПЛР починали з 25 повторів реакцій при 98 °C протягом 10 секунд, при 65 °C протягом 5 секунд, та при 72 °C протягом 25 секунд, з наступною реакцією при 72 °C протягом 1 хв. Отриманий ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), та приблизно 0,3 тисячі пар нуклеотидів Фрагменту ДНК, що містять частину GST гена відновлювали з гелю. Відновлений фрагмент ДНК розщеплювали рестрикційними ферментами Swa I (New England Biolabs) та Bam HI (Takara Bio Inc.), та вводили в Swa I/Bam HI сайт pGEX6P1, щоб сконструювати вектор експресії pGEX7V1.

- 40 (2) Клонування людської LSD1 (AOF2) кДНК
Людську LSD1 кДНК клонували за способом ПЛР, застосовуючи бібліотеку кДНК мозку (Takara Bio Inc.), як темплату, два праймери

hLSD1-NheI-ko-F:
5'-TATTATGCTAGCGCCACCATGTTATCTGGGAAGAAGGCGGCAGC-3'
[SEQ ID NO: 4]
45 hLSD1-St-NotI-R:
5'-TATTATGCGGCCGCTCACATGCTTGGGGACTGCTGTGC-3'
[SEQ ID NO: 5]

та Pyrobest ДНК полімерази (Takara Bio Inc.). Темплату ДНК 0,5 мкл, буфер Pyrobest ДНК полімерази 5 мкл, 2,5 мМ dNTP розчин 4 мкл, 10 мкМ розчин праймера, кожен 2,5 мкл, Pyrobest ДНК полімерази 0,5 мкл, та 35 мкл стерильної дистильованої води змішували. Після реакції при 98 °C протягом 1 хв., ПЛР починали з 35 повторів реакцій при 98 °C протягом 10 секунд, при 68 °C протягом 5 секунд, та при 72 °C протягом 2,5 хв., з наступною реакцією при 72 °C протягом 1 хв. Отриманий ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), та приблизно 2,5 тисячі пар нуклеотидів фрагменту ДНК, що містить людську LSD1 сДНК відновлювали з гелю. Відновлений фрагмент ДНК розщеплювали рестрикційними ферментами Nhe I та Not I (Takara Bio Inc.), та вводили в сайт Nhe I/Not I pcDNA3.1(+) (Invitrogen), щоб сконструювати експресію плазмиди pcDNA3.1/hLSD1.

- 60 (3) Будова експресії плазмиди для людського LSD1(172-833) в EscherichiColi
Плазмиду для експресії людського LSD1(172-833) в EscherichiColi конструювали за способом ПЛР, застосовуючи pcDNA3.1/hLSD1, як темплату, два праймери

hLSD1-172aa-Bgl2-F:

5'-ATAATAAGATCTTCGGGTGTGGAGGGCGCAGCTT-3'

[SEQ ID NO: 6]

hLSD1-833aa-St-NotI-R:

5'-ATAATAGCGGCCGCCATGGCCCCCAAAACTGGTCTGCA-3'

[SEQ ID NO: 7]

та PrimeStar MAX ДНК полімерази (Takara Bio Inc.). Темплату ДНК 1 мкл, PrimeStar MAX ДНК полімерази фермент PreMix 25 мкл, 10 мкМ розчину праймера кожен 1,5 мкл, та стерильної дистильованої води 21 мкл змішували разом. Після реакції при 98 °С протягом 1 хв., ПЛР починали з 25 повторів реакцій при 98 °С протягом 10 секунд та при 68 °С протягом 8 секунд, з наступною реакцією при 72 °С протягом 1 хв. Отриманий ПЛР продукт піддавали електрофорезу на агарозному гелі (1 %), та приблизно 2 тисячі пар нуклеотидів фрагменту ДНК, що містить людський LSD1(172-833) кДНК відновлювали з гелю. Відновлений фрагмент ДНК розщеплювали рестрикційними ферментами Bgl II та Not I (Takara Bio Inc.), та вводили в сайт Bam HI/Not I pGEX7V1, щоб конструювати експресію плазмиди pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833).

(4) Отримання LSD1

EscherichiColi C43(DE3) pLysS трансформували з експресією плазмиди pGEX7V1/GST-hLSD1(172-833). Ориману рекомбінантну EscherichiColi інокулювали в ТВ середовище (1,2 % триптон, 2,4 % екстракт дріжджів, 0,4 % гліцерин, 17 мМ калію дигідрофосфату та 72 мМ дикалію гідрофосфату) додавали 100 мг/л ампіцилін та 35 мг/л хлорамфеніколу, та культивували при 37 °С. Коли густина досягала 500 клітинних одиниць, температура культури змінювалась до 16 °С, IPTG (Ізопропіл β-D-1-тіогалактопіранозид), який має кінцеву концентрацію 0,5 мМ додавали, щоб індукувати експресію, та клітини культивували додатково протягом 14 год. Культуральне середовище центрифугували при 6 000 g протягом 15 хв., та пелети EscherichiColi відновлювали.

Пелети EscherichiColi для 12 л культурального середовища суспендували в 1000 мл PBS (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.), додавали 0,15 М NaCl, 5 % (ОБ./ОБ.) гліцерин (Буфер А), та 5000 одиниць бензонази (Merck), 1000 мг лізозими, та 10 таблеток інгібітора протеази (Roche). Застосовуючи ультразвуковий дезинтегратор Branson, суспензію руйнували ультразвуком протягом 3 хв та центрифугували при 33 000 g протягом 60 хв, та відновлювали супернатант. Супернатант завантажували в дві GSTrap 4B 5 мл колонки (GE Healthcare), попередньо врівноважену розчином 0,1 М Тріс (рН 8,0), 0,15 М NaCl, 5 % (об./об.) гліцерин (буфер В), та кожну колонку промивали 30 мл буфера В. GST-hLSD1(172-833) елюювали з кожної колонки буфером в з додаванням 13 мл GSH з кінцевою концентрацією 20 мМ, що застосовували до двох HiLoad 26/60 Superdex 200 рг колонок (GE Healthcare), попередньо врівноважених буфером в, та елюювали 380 мл буфера В. Всього 60 мл фракції, яка містить GST-hLSD1 (172-833) розбавляли в 5 разів застосовуючи 20 мМ Тріс (рН 8,0) (буфер С), прикладена до Mono Q 10/100 GL колонки (GE Healthcare), попередньо врівноважену буфером С, та 0-500 мМ NaCl градієнт елювання проводили з отриманням очищеного GST-hLSD1(172-833). 3,4 мг His-TEV протеази додавали до приблизно 34 мг GST-hLSD1 (172-833), та отриману суміш обробляли 50 мМ Тріс (рН 8,0), 0,5 мМ ЕДТО, 1 мМ ДТТ при 4 °С протягом 16 год. для відщеплення GST мітки. Реакційну суміш після реакції розщеплення завантажували в дві колонки з'єднані послідовно з Ni-NTA Superflow картриджем 1 мл (QIAGEN), та GSTrap 4B 5 мл колонку (GE Healthcare), попередньо врівноважену буфером з додаванням імідазолу при кінцевій концентрації 20 мМ, та відновлювали проточну фракцію, яка містила hLSD1 (172-833) вільний від GST-тега. Отримане концентрували до 10 мл з AmiconUltra 15 (NWCO 30K) (Millipore Japan), та чистили застосовуючи HiLoad 26/60 Superdex 200 рг колонку (GE Healthcare), врівноважену буфером А, з отриманням очищеного продукту hLSD1 (8,4 мг). Концентрацію протеїну hLSD1 вимірювали за допомогою набору для аналізу протеїну BSA (Thermo Fisher Scientific K.K.) з використанням бичачого сироваткового альбуміну як стандарту.

(5) Вимірювання інгібуючої активності LSD1

Досліджувану сполуку розчиняли в ДМСО додавали до реакційного розчину (50 мМ Три-НСІ (рН 8,0), 0,1 % BSA, 1 мМ ДТТ), який містить LSD1 фермент, та суміш взаємодіяла при кімнатній температурі протягом 60 хв. Biotin-гістон H3, могометильований K4, пептидний розчин (NH₂-ART(me-K)QTARKSTGGKAPRKQLAGGK(Biotin)-CONH₂) додавали, щоб почати реакцію. Після реакції при кімнатній температурі протягом 5 хв., 2-PCPPрозчин додавали, щоб закінчити реакцію. Розчин детектування (800 мМ калію фториду, 0,1 % BSA), який містить мічений європієм анти-гістон H3 антитіло (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) та стрептавідин-XL665 (Cisbio), додатково додавали, та суміш залишали стояти протягом 60 хв. Флуоресценцію з розділенням за часом (збудження 320 нм, емісія 615 нм, 665 нм) вимірювали застосовуючи

Envision (PerkinElmer). Показник інгібування LSD1 (%) досліджуваної сполуки розраховували за наступною формулою.

Показник інгібування (%) = $(1 - (\text{площа піку досліджуваної сполуки} - \text{холостого})) \div (\text{контроль} - \text{холостого})) \times 100$

5 Площа піку LSD1 суміші ферментної реакції в умовах, коли сполуку не додавали, зазначається, як контроль, та площа піку в умовах, коли сполуку не додавали та не додавали фермент LSD1, зазначається, як холостий. Концентрація, необхідна для досягнення 50 % показника інгібування прийняли як значення IC₅₀. Результати показані в таблиці 2.

Експериментальний приклад 2

10 (1) Вимірювання інгібуючої активності MAO-A

Оцінка MAO-A інгібуючої активності описана нижче наступним протоколом MAO-Glo (зареєстрована торгова назва) аналіз Promega KK.

15 Досліджувану сполуку розчиняли в ДМСО додавали до реакційного розчину (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5 % гліцерин), який містить MAO-A фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), та суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 15 хв. MAO субстрат (Promega KK) додавали, щоб розпочати реакцію. Після реакції при кімнатній температурі протягом 60 хв., додавали люциферин, реагент детектування (Promega KK), щоб завершити реакцію. Після реакції при кімнатній температурі протягом 20 хв. з перемішуванням, вимірювали люмінесценцію, застосовуючи Envision (PerkinElmer). Показник інгібування MAO-A (%) досліджуваної сполуки розраховували за наступною формулою.

20 Показник інгібування (%) = $(1 - (\text{площа піку досліджуваної сполуки} - \text{холостого})) \div (\text{контроль} - \text{холостого})) \times 100$

25 Площа піку MAO-A суміші ферментної реакції в умовах, коли сполуку не додавали, зазначається, як контроль, та площа піку в умовах, коли сполуку не додавали та не додавали фермент MAO-A, зазначається, як холостий. Концентрація, необхідна для досягнення 50 % показника інгібування прийняли як значення IC₅₀. Результати показані в таблиці 2.

(2) Вимірювання інгібуючої активності MAO-B

Оцінка MAO-B інгібуючої активності описана нижче наступним протоколом MAO-Glo (зареєстрована торгова назва) аналіз Promega KK.

30 Досліджувану сполуку розчиняли в ДМСО, додавали до реакційного розчину (100 мМ HEPES (pH 7,5), 5 % гліцерин, 10 % ДМСО), який містить MAO-B фермент (Sigma-Aldrich Co. LLC.), та суміш піддавали взаємодії при кімнатній температурі протягом 15 хв. MAO субстрат (Promega KK) додавали, щоб розпочати реакцію. Після реакції при кімнатній температурі протягом 60 хв., додавали люциферин, реагент детектування (Promega KK) (50 мкл), щоб завершити реакцію. Після реакції при кімнатній температурі протягом 20 хв. з перемішуванням, вимірювали люмінесценцію, застосовуючи Envision (PerkinElmer). Показник інгібування MAO-B (%) досліджуваної сполуки розраховували за наступною формулою.

35 Показник інгібування (%) = $(1 - (\text{площа піку досліджуваної сполуки} - \text{холостого})) \div (\text{контроль} - \text{холостого})) \times 100$

40 Площа піку MAO-B суміші ферментної реакції в умовах, коли сполуку не додавали, зазначається, як контроль, та площа піку в умовах, коли сполуку не додавали та не додавали фермент MAO-B, зазначається, як холостий. Концентрація, необхідна для досягнення 50 % показника інгібування прийняли як значення IC₅₀. Результати показані в таблиці 2.

Таблиця 2-1

Приклад №	LSD1 значення IC ₅₀ (мкМ)	MAO-A значення IC ₅₀ (мкМ)	MAO-B значення 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

Таблиця 2-1

Приклад №	LSD1 значення IC ₅₀ (мкМ)	MAO-A значення IC ₅₀ (мкМ)	MAO-B значення IC ₅₀ (мкМ)
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

Таблиця 2-2

Приклад No.	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (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

Таблиця 2-2

Приклад №.	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
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

Таблиця 2-3

Приклад №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (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

Таблиця 2-4

Приклад №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
91	<0,1	>100	>100
92	<0,1	>100	>100
93	0,16	>100	>100
94	0,21	>100	>100

Таблиця 2-4

Приклад №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (мкМ)
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

Таблиця 2-5

Приклад №	LSD1 IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-A IC ₅₀ значення (мкМ)	MAO-B IC ₅₀ значення (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

Як показано в таблиці 2, сполука за представленим винаходом має виключну інгібуючу активність щодо LSD1. Крім того, інгібуюча активність щодо MAO-A та інгібуюча активність щодо MAO-B сполуки за представленим винаходом є низькою, та сполука за представленим винаходом має селективну інгібуючу активність щодо LSD1.

Експериментальний приклад 3

Активність індукування метилування GAD1 H3K4 в нейронах первинної культури щурів

Експериментальний спосіб

Гіпокамп та кора головного мозку були виділені з ембріональних SD щурів в ембріональний день 19, суспензію клітин отримували з використанням середовища дисоціації нервових клітин (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L), та висівали на полі L-лізин покритий 6-лунковий планшет (SUMITOMO BAKELITE, MS-0006L) при щільності 90000 клітин/лунку. В умовах 37 °C та 5 % CO₂, клітини культивували в середовищі Neurobasal (Invitrogen, # 211103049), що містить B27 добавку (Invitrogen, # 17504044, розведення 1:50), 2 mM L-глутаміну (Lonza, # B76053), 100 од./мл пеніциліну/100 мкг/мл стрептоміцину (Lonza, # 17-602E), та 20 мкг/мл гентаміцину сульфату (Lonza, # 17-519Z) протягом 10 днів.

Після цього сполуку додавали до кінцевої концентрації 10 мкМ, клітини далі культивували протягом 3-х днів, та проводили іммунопреципітацію хроматину. Іммунопреципітацію хроматину проводили з використанням ChIP-IT Express Enzymatic (Active Motif, #53009) та H3K4me2 антитіла (Millipore, #07-030). Культуральний супернатант відсмоктували, додавали крижану PBS, та клітинну суспензію збирали на кризі з використанням клітинного скребку (CELL SCRAPER) (Iwaki). Супернатант видаляли центрифугуванням при 3000 оборотах на хвилину, 4 °C протягом 5 хв. Буфер для лізису (500 мкл) додавали до осаду, та клітини лизували шляхом інкубування протягом 30 хв на кризі. Після цього суспензію центрифугували при 2400 г, 4 °C протягом 10 хв, супернатант видаляли, осад суспендували в буфері для лізису клітин [60 mM KCl, 15 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 0,1 mM EGTA, 15 mM Tris -HCl (pH 7,6), 1,2 M сахарози, 0,5 mM ДТТ, інгібітор протеази (Roche, # 4693132)] (500 мкл), та отриману суспензію центрифугували при 10000 g, 4 °C протягом 10 хв. Супернатант видаляли, та осад суспендували в буфері для розщеплення (120 мкл) та попередньо інкубували при 37 °C протягом 5 хв. Додавали фрагментаційний коктейль, та суміш інкубували при 37 °C протягом 20 хв., додавали 0,5 M ЕДТО (2,4 мкл), та отриману суміш інкубували протягом 10 хв на кризі, та центрифугували при 18 000 оборотах на хвилину, 4 °C протягом 10 хв. Супернатант збирали у вигляді фракції хроматину та піддавали іммунопреципітації.

Застосування ДНК, отриманої шляхом іммунопреципітації хроматину, як темплату, кількісну ПЛР гена проти ходу транскрипції геномної області GAD1 була виконана, та вимірне значення було прийнято як рівень GAD1 H3K4me2. Кількісну ПЛР проводили за допомогою системи ABI PRISM 7900HT послідовність виявлення (Applied Biosystems) з використанням прямого праймера: 5'-TGATCTTTTCCCTGCTGTCA-3" (SEQ ID NO: 8), зворотного праймера: 5'-TCCCATGAGTAATCCAGAACG-3" (SEQ ID NO: 9), та SYBR Green в реальному часі Master Mix ПЛР-Плюс (TOYOBO, # QPK-212). Індукування GAD1 H3K4me2 сполукою експресували за рівнем H3K4me2, коли додавали сполуку, в порівнянні з рівнем H3K4me2 контролю (без додавання сполуки), приймали за 100 %.

Активність індукування Gad1 H3K4me2 (%) (H3K4me2 індукування виражене як відсоток від контролю) = (рівень H3K4me2 з додаванням сполуки ÷ рівень H3K4me2 без додавання сполуки) × 100

Активність індукування Gad1 H3K4me2 застосовуючи кожну сполук як виміряно за зазначеним вище способом показано в таблиці 3.

Таблиця 3

Приклад №	Активність індукування Gad1 H3K4me2 (%)
	10 мкМ
102	153
82	115
123	143
99	146
97	184
71	182
118	233

З результатів таблиці 3, чітко видно, що сполука за представленим винаходом має індуктивний ефект на H3K4 метилування.

Експериментальний приклад 4

Оцінка кількості клітин крові у мишей

Експериментальний спосіб

Самців мишей ICR (далі в данному документі миші) акліматизовували протягом щонайменше одного тижня з достатнім годуванням. Мишей переносили в приміщення для годування з контрольованою температурою та вологістю з циклом 12:12 годин світло-темрява, та їм дозволяли вільний доступ до корму та води.

Сполуки суспендували в суміші 0,5 % метилцелюлоза/0,5 % лимонна кислота/дистильована води та вводили перорально. Всі сполуки вводили повторно мишам дозою 1 мг/кг, 10 мг/кг або 100 мг/кг (маси тіла) протягом 7 або 9 днів. Через один день після кінцевого введення сполуки, збирали цільну кров.

- 5 Використовуючи Sysmex XT-1800i (Sysmex Corporation), вимірювали кількість білих кров'яних клітин, кількість червоних кров'яних клітин та кількість тромбоцитів в зібраній цільній крові, на одиницю об'єму. Вплив кожної сполуки на кожну кількість кров'яних клітин визначали шляхом підрахунку кількості із середнім значенням кожного числа кров'яних клітин миші без введення сполуки (0 мг/кг групи), та середнє значення кожної кількості кров'яних клітин в цільній крові миші з введенням сполуки. Значення кількості кров'яних клітин, виміряних за допомогою описаного вище способу, наведені в таблиці 4.

Таблиця 4-1

Приклад №	Білі кров'яні клітини (10 клітин)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.
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	-	-

Таблиця 4-2

Приклад №	Червоні кров'яні клітини (10 ⁴ клітин)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.
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	-	-

Таблиця 4-3

Приклад №	Тромбоцити (10 ³ клітин)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.
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

Таблиця 4-3

Приклад №	Тромбоцити (10 ³ клітин)							
	0 мг/кг		1 мг/кг		10 мг/кг		100 мг/кг	
	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.	Середнє	С.П.
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	-	-

З результатів таблиці 4, чітко видно, що сполука за представленим винаходом зменшує вплив на кількість білих кров'яних клітин, на кількість червоних кров'яних клітин та на кількість тромбоцитів.

5 Експериментальний приклад 5

Оцінка розподілення в гіпокампі у мишей

Експериментальний спосіб

10 Самців мишей ICR (далі в данному документі миші) акліматизовували протягом щонайменше одного тижня з достатнім годуванням. Мишей переносили в приміщення для годування з контрольованою температурою та вологістю з циклом 12:12 годин світло-темрява, та їм дозволяли вільний доступ до корму та води.

Сполуки суспендували в суміші 0,5 % метилцелюлоза/0,5 % лимонна кислота/дистильована води та вводили перорально. Всі сполуки вводили повторно мишам дозою 10 мг/кг (маси тіла).

15 Зразки крові збирали через 0,5 год. або 1 год. після введення сполуки, та одночасно гіпокамп виділяли. Концентрацію кожної сполуки вимірювали в плазмі та гіпокампі, застосовуючи спосіб РХ/МС/МС, розраховували співвідношення (співвідношення концентрації гіпокамп/плазма), та оцінювали розподілення в гіпокампі. Результати показані в таблиці 5.

Таблиця 5

Приклад №	Час після введення (год.)	Концентрація (мкг/мл або мкг/г)				Співвідношення (гіпокамп/плазма)	
		плазма		гіпокамп			
		Середнє	С.В.	Середнє	С.В.	Середнє	С.В.
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

20 Як показано в таблиці 5, сполуки за представленим винаходом, всі, як підтверджено, розподіляються в гіпокампі.

Приклад препарату 1

Лікарський засіб, який містить сполуку за представленим винаходом, як активний інгредієнт, можуть отримувати, наприклад, відповідно до наступного складу.

25 1. капсула

(1) сполука отримана в прикладі 1 10 мг

(2) лактоза 90 мг

(3) кристалічна целюлоза 70 мг

(4) магнію стеарат 10 мг

30 1 капсула 180 мг

Загальна кількість зазначених вище компонентів (1), (2) та (3) та 5 мг (4) змішують, та суміш гранулюють. До отриманого додають залишкові 5 мг (4), та все герметично заповнюють в желатинову капсулу.

2. таблетка

(1) сполука, отримана в прикладі 1 10 мг

(2) лактоза 35 мг

(3) кукурудзяний крохмаль 150 мг

5 (4) кристалічна целюлоза 30 мг

(5) магнію стеарат 5 мг

1 таблетка 230 мг

Загальна кількість зазначених вище компонентів (1), (2) та (3), 20 мг (4) та 2,5 мг (5) змішують, та суміш гранулюють. До отриманого додають залишкові 10 мг (4) та 2,5 мг (5), та суміш пресують, отримуючи таблетку.

Промислова придатність

Сполука за представленим винаходом має виключну інгібуючу дію LSD1, та є використовуваною як лікарський засіб, такий як профілактичний або терапевтичний агент для лікування раку, шизофренії, порушень розвитку, зокрема, захворювань, пов'язаних з інтелектуальним порушенням (наприклад, розлади аутистичного спектру, синдром Ретта, синдром Дауна, синдром Кабукі, синдром ламкої Х, синдром Кліфстра, нейрофіброматоз типу 1, синдром Нунана, туберозний склероз), нейродегенеративних захворювань (таких як, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, спиноцеребеллярна дегенерація (наприклад, дентато-рубро-палідо-львісова атрофія) та хвороба Хантінгтона (хорея Хантінгтона)), епілепсії (наприклад, синдрому Дравета) або залежності від лікарського засобу, та подібного.

Дана заявка ґрунтується на патентній заявці № 2014-82057, яка подана в Японії, повний зміст якої є включеним як посилання в даний документ.

ПЕРЕЛІК ПОСЛІДОВНОСТЕЙ

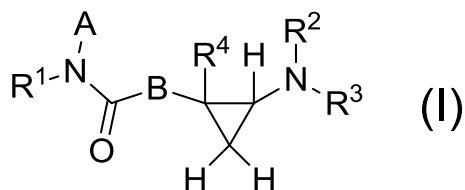
<110>	ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТЕД	
<120>	СПОЛУКА ЦИКЛОПРОПАНАМІНУ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ	
<130>	092297	
<150>	JP 2014-082057	
<151>	2014-04-11	
<160>	9	
<170>	PatentIn version 3.5	
<210>	1	
<211>	35	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	1	
	agaatcattt aaatggtgat catgtaaccc atcct	35
<210>	2	
<211>	44	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	2	
	cgcctgaaa gtacagggtc tcatccgatt ttgaggatg gtcg	44
<210>	3	
<211>	33	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	3	
	ataataggat ccgcctgaa agtacagggt ctc	33
<210>	4	
<211>	44	
<212>	ДНК	
<213>	Штучна послідовність	
<220>		
<223>	праймер	
<400>	4	
	tattatgcta gcgccaccat gttatctggg aagaaggcgg cagc	44

<210> 5	
<211> 38	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> праймер	
<400> 5	
tattatgcgg ccgctcacat gcttggggac tgctgtgc	38
<210> 6	
<211> 34	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> праймер	
<400> 6	
ataataagat cttcgggtgt ggagggcgca gctt	34
<210> 7	
<211> 39	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> праймер	
<400> 7	
ataatagcgg ccgscatggc ccccaaaaac tggctgtca	39
<210> 8	
<211> 20	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> праймер	
<400> 8	
tgatcttttc cctgctgtca	20
<210> 9	
<211> 21	
<212> ДНК	
<213> Штучна послідовність	
<220>	
<223> праймер	
<400> 9	
tcccatgagt aatccagaac g	21

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою:

5



в якій

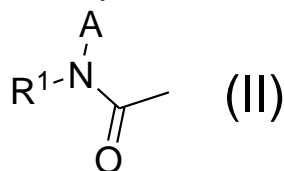
A являє собою:

10 (1) піперидинільну групу, ізоксазолільну групу, піразолільну групу, тіадіазолільну групу, тiazолільну групу, тетрагідропіранільну групу або оксазолільну групу, кожна з яких є необов'язково заміщеною С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною атомом(ами) галогену, або

(2) С₃₋₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену;

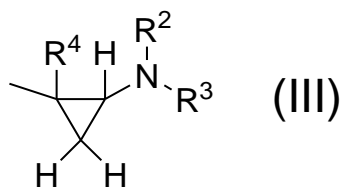
15 В являє собою кільце, вибране з:

тіофену, тiazолу, піразолу, піридину, нафталіну та 2,3-дигідробензофурану, де кільце є необов'язково заміщеним С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами), та з'єднується, через два суміжні атоми вуглецю з одним атомом між ними, з групою, представленою формулою:



20

та групою, представленою формулою:



де

25 R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

R³ являє собою:

(1) атом водню,

(2) С₁₋₆алкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з:

30 (a) С₃₋₁₀циклоалкільної групи,

(b) С₆₋₁₄арильної групи, необов'язково заміщеної карбоксигрупою(ами),

(c) тетрагідропіранільної групи або піперидинільної групи, де кожна є необов'язково заміщеною С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами), необов'язково заміщеною(ими) замісником(ами), вибраним(ими) з карбоксигрупи, та С₆₋₁₄арильної групи, необов'язково заміщеної карбоксигрупою(ами), та

35

(d) оксадіазолільної групи, необов'язково заміщеної аміногрупою,

(3) С₃₋₁₀циклоалкільну групу, необов'язково заміщену замісником(ами), вибраним(ими) з аміногрупи та атому галогену, або

(4) тетрагідропіранільну групу або піперидинільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною замісником(ами), вибраним(ими) з:

40

(a) С₃₋₁₀циклоалкільної групи,

(b) С₁₋₆алкілкарбонільної групи, та

(c) С₃₋₁₀циклоалкілкарбонільної групи; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

2. Сполука за пунктом 1, в якій А являє собою:

(1) піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами), або

5 (2) циклогексилільну групу, необов'язково заміщену атомом(ами) галогену;

В являє собою тіофенове кільце, де кільце є необов'язково заміщеним С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами);

R¹ являє собою атом водню;

R² являє собою атом водню;

10 R³ являє собою циклопропілметильну групу, тетрагідропіранілметильну групу, циклобутилметильну групу, циклобутильну групу або тетрагідропіранільну групу; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

3. Сполука за пунктом 1, в якій А являє собою:

15 піразолільну групу, тіадіазолільну групу або тетрагідропіранільну групу, де кожна є необов'язково заміщеною С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами),

В являє собою:

тіофенове кільце, де кільце є необов'язково заміщеним С₁₋₆алкільною(ими) групою(ами);

R¹ являє собою атом водню;

20 R² являє собою атом водню;

R³ являє собою циклопропілметильну групу або циклобутильну групу; та

R⁴ являє собою атом водню,

або її сіль.

4. 5-((1R,2R)-2-((циклопропілметил)аміно)циклопропіл)-N-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)тіофен-3-карбоксамід або його сіль.

5. 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-N-(5-метил-1,3,4-тіадіазол-2-іл)тіофен-2-карбоксамід або його сіль.

6. 4-((1S,2R)-2-(циклобутиламіно)циклопропіл)-5-метил-N-(1-метил-1H-піразол-4-іл)тіофен-2-карбоксамід або його сіль.

30 7. Лікарський засіб, який містить сполуку за пунктом 1 або її сіль.

8. Лікарський засіб за пунктом 7, який являє собою інгібітор LSD1.

9. Лікарський засіб за пунктом 7, який являє собою профілактичний або терапевтичний агент для лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектра, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спіноцеребелярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

40 10. Сполука за пунктом 1 або її сіль для застосування в профілактиці або лікуванні шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектра, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спіноцеребелярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

45 11. Спосіб профілактики або лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектра, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спіноцеребелярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу у ссавця, який включає введення ефективної кількості сполуки за пунктом 1 або її солі ссавцю.

50 12. Застосування сполуки за пунктом 1 або її солі у виробництві профілактичного або терапевтичного агента для лікування шизофренії, порушень розвитку, розладів аутистичного спектра, синдрому Ретта, синдрому Дауна, синдрому Кабукі, синдрому ламкої Х, синдрому Кліфстра, нейрофіброматозу типу 1, синдрому Нунана, туберозного склерозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, спіноцеребелярної дегенерації, хвороби Хантінгтона, епілепсії або залежності від лікарського засобу.

55

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,

вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601