



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **86396** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 453/00

C07D 333/38 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/41

A61K 31/40

A61K 31/435

A61K 31/495

A61K 31/55

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТІОФЕНУ ЯК ІНГІБІТОРИ СНК 1

1

2

(21) a200608714

(22) 24.12.2004

(24) 27.04.2009

(86) PCT/GB2004/005400, 24.12.2004

(31) 60/534,310

(32) 05.01.2004

(33) US

(31) 60/553,305

(32) 15.03.2004

(33) US

(46) 27.04.2009, Бюл.№ 8, 2009 р.

(72) ЕШВЕЛЛ СЮЗАН, GB/US, ДЖЕРО ТОМАС,
ІОАННІДІС СТЕФАНОС, GR/US, ДЖАНЕТКА
ДЖЕЙМС, ЛАЙН ПОЛ, СУ МЕЙ, CN/US, ТОАДЕР
ДОРИН, Ю ДІНГВЕЙ, CN/US, Ю ЯНЬ, CN/US

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ

(56) WO 03/028731 A 10.04.2003

WO 03/029241 A 10.04.2003

US 6 187 799 B1 13.02.2001

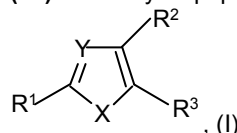
CHILDRESS ET AL.: "Thiazolopyrimidines" J. AM.
CHEM. SOC., vol. 73, no. 26, 1951, pages 3862-
3864, XP002330773

CHAUVIN ET AL.: "Synthesis of heterocyclic
compounds from cyano- and dicyanoselephenes"
COMPTES RENDUS DES SEANCES DE DES
SCIENCES, SERIE C: SCIENCES CHIMIQUES,
vol. 274, no. 14, 1972, pages 1347-1349,
XP009048300

ROBBA M. ET AL: "Synthese d'intermediaires de la
thiazolo [4,5-d] pyridazine. II. Amides et hydrazides
d'acides thiazole-carboxyliques" BULLETIN DE LA
SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, SOCIETE

FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS, FR, no. 6, 1969,
pages 2152-2157, XP002234183 ISSN: 0037-8968

(57) 1. Сполука формули (I):



у якій:

X вибирають із NH, S й O;

Y вибирають із CH або N;

R¹ вибирають із ціано, ізоціано, C₁-алкілу, -
NR¹¹R¹², C₁-алкокси, C₂-алкенілу, C₂-алкінілу,
циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклі-
лу, за умови, що R¹ не являє собою тієніл; і де R¹
необов'язково може бути заміщений на одному
або декількох атомах вуглецю одним або декіль-
кома R⁹; і де, якщо вказаний R¹ містить -NH-
частину, то атом азоту вказаної частини необо-
в'язково може бути заміщений групою, вибраною
з R¹⁰;

R² й R³ кожен незалежно вибирають із -
C(=O)NR⁶R⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -NHC(=O)NHR⁴ і -
NHC(=NR⁸)NH₂;

R⁴ вибирають із H, OH, -NR¹¹R¹², бензилу, C₁-
алкокси, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, ге-
тероциклілу, меркапто, CHO, -COарилу, -CO(C₁-
алкіл), -CONR³⁰R³¹, -CO₂(C₁-алкіл), -CO₂арилу, -
CO₂NR³⁰R³¹, -Салкілу, -SO(C₁-алкіл), -SO₂(C₁-
алкіл), -Сарилу, -SOарилу, -SO₂арилу, -
SO₂NR³⁰R³¹ і -(C₁-алкіл)SO₂ NR³⁰R³¹, де R⁴ не-
обов'язково може бути заміщений на одному або
декількох атомах вуглецю одним або декількома

(13) **C2**

(11) **86396**

(19) **UA**

R^{15} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH-частину, то атом азоту необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{14} ;
 R^5 й R^7 кожен незалежно вибирають із H, OH, OCH_3 , C_{1-6} алкокси, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(C_{1-3} \text{алкіл})NR^{11}R^{12}$, $-CH_2CH_2OH$, циклоалкілу і 5-, 6- або 7-членного гетероциклічного кільця, яке містить принаймні один атом азоту, за умови, що R^6 й R^7 обидва не являють собою H; альтернативно R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце; де R^6 й R^7 незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ;
 R^8 вибирають із ціано, ізоціано, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2$ -арилу; $-SO_2$ циклоалкілу, $-SO_2$ гетероциклілу і CF_3 ; де R^8 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{23} ;
 R^9 , R^{15} , R^{18} , R^{23} , R^{24} й R^{33} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$; де R^9 , R^{15} , R^{18} , R^{23} , R^{24} й R^{33} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{20} і на атомі азоту будь-якої частини, яка містить NH або NH_2 , R^{21} ;
 R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} й R^{34} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$; де R^{10} , R^{14} , R^{19} , R^{25} й R^{34} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{22} і на атомі азоту будь-якої частини, яка містить NH або NH_2 , R^{23} ;
 R^{11} й R^{12} незалежно вибирають із H, C_{1-6} алкілу, циклоалкілу, арилу, гетероциклілу; альтернативно R^{11} й R^{12} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічне кільце; де R^{11} й R^{12} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{33} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH-частину, то атом азоту вказаної

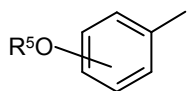
частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{34} ;
 R^{16} й R^{17} кожен незалежно вибирають із H, OH, OCH_3 , C_{1-6} алкокси, NH_2 , $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $(C_{1-3} \text{алкіл})NR^{11}R^{12}$, $-CH_2CH_2OH$, циклоалкілу, арилу, або 5-, 6- або 7-членного гетероциклічного кільця, яке містить принаймні один атом азоту, за умови, що R^{16} й R^{17} обидва не являють собою H; альтернативно R^{16} й R^{17} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце; де R^{16} й R^{17} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{24} ; і де, якщо вказаний гетероцикліт містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{25} ;
 R^{20} , R^{22} й R^{32} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$; де R^{20} , R^{21} й R^{32} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{26} й на атомі азоту будь-якої частини, яка містить NH або NH_2 , R^{27} ;
 R^{21} , R^{23} й R^{35} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$; де R^{21} , R^{23} й R^{35} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{28} й на атомі азоту будь-якої частини, яка містить NH, R^{29} ;
 R^{26} й R^{28} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6} \text{алкіл})CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-NHCO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6} \text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$;
 R^{27} й R^{29} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6}

6алкенілу, C₂-6алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), -O(C₁₋₆алкіл), -Оарилу, -ОСОалкілу, -NHCHO, -N(C₁₋₆алкіл)CHO, -NHCONR³⁰R³¹, -N(C₁₋₆алкіл)CONR³⁰R³¹, -NHCOалкілу, -NHCO₂(C₁₋₆алкіл); -NHCO₂H, -N(C₁₋₆алкіл)CO(C₁₋₆алкіл), -NHCO₂(C₁₋₆алкіл), карбокси, -амідино, -CHO, -CONR³⁰R³¹, -CO(C₁₋₆алкіл), -COгетероциклілу, -COциклоалкілу, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆алкіл), -CO₂(арил), -CO₂(NR³⁰R³¹), меркапто, -S(C₁₋₆алкіл), -SO(C₁₋₆алкіл), -SO₂(C₁₋₆алкіл), -SO₂NR³⁰R³¹;

R³⁰ й R³¹ кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, -NH₂, ціано, ізоціано, C₁₋₆алкілу, C₂-6алкенілу, C₂-6алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), -O(C₁₋₆алкіл), -Оарилу, -ОСОалкілу, -NHCHO, -N(C₁₋₆алкіл)CHO, -NHCONR¹¹R¹², -N(C₁₋₆алкіл)CONR¹¹R¹², -NHCOалкілу, -NHCO₂(C₁₋₆алкіл), -NHCO₂H, -N(C₁₋₆алкіл)CO(C₁₋₆алкіл), -NHCO₂(C₁₋₆алкіл), карбокси, -амідино, -CHO, -CONR³⁰R³¹, -CO(C₁₋₆алкіл), -COгетероциклілу, -COциклоалкілу, -CO₂H, -CO₂(C₁₋₆алкіл), -CO₂(арил), -CO₂(NR³⁰R³¹), меркапто, -S(C₁₋₆алкіл), -SO(C₁₋₆алкіл), -SO₂(C₁₋₆алкіл), -SO₂NR¹¹R¹², де R³⁰ й R³¹ незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R³²; і де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH- або NH₂-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R³⁵;

або її фармацевтично прийнятна сіль;

за умови, що, якщо X являє собою S; Y являє собою CH; R₂ являє собою C(=O)NR⁶R⁷; і R³ являє собою NHC(=O)NHR⁴; то в цьому випадку R¹ не може являти собою



де R⁵ вибирають із H, необов'язково заміщеного карбоциклілу або необов'язково заміщеного C₁₋₆алкілу; при подальшій умові, що вказана сполука не являє собою

(1-етилпіперидин-3-іл)-амід 5-метил-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

[3-((S)-3-аміноазепан-1-карбоніл)-5-етилтіофен-2-іл]-сечовину;

(S)-піперидин-3-іламід 2-морфолін-4-іл-4-уреїдотіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метил-5-уреїдооксазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(4-хлорфеніл)-3-{3-[(R)-1-(2,2,2-трифторацетил)-піперидин-3-іл]-уреїдо}-тіофен-2-карбонової кислоти або

N-(3-[(3S)-3-аміноазепан-1-іл]карбоніл)-5-піридин-2-іл-2-тієнілсечовину.

2. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, де R¹ вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R¹ не являє собою тієніл; і де R необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R⁹; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁰.

3. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1 або 2, де R¹ являє собою арил, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R⁹.

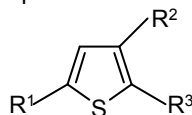
4. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-3, де один з R² й R³ являє собою -SO₂N R¹⁶R¹⁷, а інший являє собою -NHC(=O)NHR⁴.

5. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-4, де один з R² й R³ являє собою -C(=O)NR⁶R⁷, а інший являє собою -NHC(=O)NHR⁴.

6. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, де один з R² й R³ являє собою C(=O)NR⁶R⁷, а інший являє собою -NHC(=O)NHR⁴; R⁶ являє собою H й R⁷ являє собою 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту; і де вказаний гетероциклілу необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R¹⁸; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁹.

7. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-5, де R⁶ й R⁷ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке необов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R¹⁸; і де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁹.

8. Сполука формули (II) або її фармацевтично прийнятна сіль



де R¹, R², і R³ мають значення, вказані в будь-якому з пунктів 1-7.

9. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1, 2, 5, 6 й 8, де R² являє собою -C(=O)NR⁶R⁷;

R³ являє собою -NHC(=O)NHR⁴;

R⁶ являє собою H;

R⁷ являє собою 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту; де вказаний гетероциклілу необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R¹⁸; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁰; і

R¹ вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R¹ не являє собою тієніл; і де R¹ необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R⁹; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить -NH-частину, то

атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁹.

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1, 2, 5, 6, 8 й 9, де

R³ являє собою -C(=O)NR⁶R⁷;

R² являє собою -NHC(=O)NHR⁴;

R⁶ являє собою H;

R⁷ являє собою 5-, 6- або 7-членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту, де R⁷ необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R¹⁸; і де, якщо вказаний гетероцикліс містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁹; і R¹ вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R¹ не являє собою тініл; і де R¹ необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R⁹; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліс містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁰.

11. Сполука або фармацевтично прийнятна сіль відповідно до пункту 1, вибрана з:

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3-фторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-феніл-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3,5-дифторфеніл)-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(4-фторфеніл)-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(4-хлорфеніл)-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3-хлорфеніл)-2-уреїдотіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-[4-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(4-ціанофеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-[4-(піперидин-1-карбоніл)феніл]-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3,4-дифторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3-хлорфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(2,3-дифторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(2,4-дифторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(3,5-дифторфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламіду 5-феніл-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти і

(S)-піперидин-3-іламіду 5-(4-хлорфеніл)-3-уреїдотіофен-2-карбонової кислоти.

12. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для застосування для лікування або профілактики порушень, пов'язаних із злоякісним новоутворенням.

13. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для застосування для лікування або профілактики пухлинних захворювань, таких як рак шийки матки, рак голови й шиї, рак молочної залози, яєчника, легенів (недрібноклітинний), підшлункової залози, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланома, фібросаркома й остеосаркома.

14. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для застосування для лікування або профілактики проліферативних захворювань, включаючи аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання.

15. Спосіб обмеження проліферації клітин у людини або тварини, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

16. Спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від злоякісного новоутворення, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

17. Спосіб профілактичного лікування злоякісного новоутворення, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

18. Спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від пухлинного захворювання, такого як рак шийки матки, рак голови й шиї, рак молочної залози, яєчника, легенів (недрібноклітинний), підшлункової залози, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланомосаркоми, включаючи фібросаркому й остеосаркому, злоякісні пухлини головного мозку, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

19. Спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від проліферативного захворювання, такого як аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

20. Спосіб лікування злоякісного новоутворення, який включає введення людині сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 і протипухлинного засобу.

21. Спосіб лікування злоякісного новоутворення, який включає введення людині або тварині сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнят-

ної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 і засобу, який ушкоджує ДНК.

22. Спосіб лікування інфекцій, пов'язаних із злоякісним новоутворенням, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

23. Спосіб профілактичного лікування інфекцій, пов'язаних із злоякісним новоутворенням, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 разом із принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або наповнювачем.

25. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу.

26. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення.

27. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики пухлинних захворювань, таких як рак молочної залози, яєчника, легенів, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, включаючи ХЛЛ і ХМЛ, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланома, фібросаркома й остеосаркома.

28. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики проліферативних захворювань, включаючи аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання.

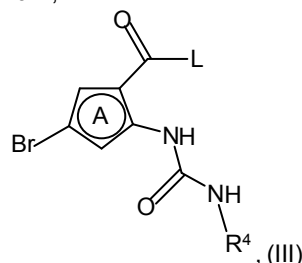
29. Спосіб інгібування СНК1 кінази, який включає введення тварині або людині, яка потребує такого інгібування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11.

30. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу для застосування для інгібування активності СНК1 кінази.

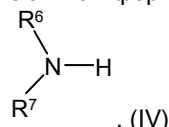
31. Застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11 для приготування лікарського засобу для застосування для обмеження проліферації клітин.

32. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11, в якому здійснюють:

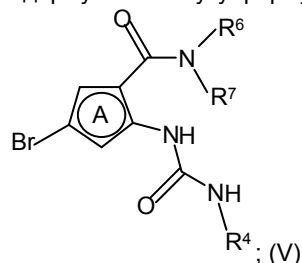
а. взаємодію сполуки формули (III), у якій А являє собою тієніл й L являє собою групу, яку витісняють,



з аміном формули (IV)



одержуючи сполуку формули (V)



б. взаємодію сполуки формули (V) з бороновою кислотою або складним ефіром з утворенням сполуки формули (I); і

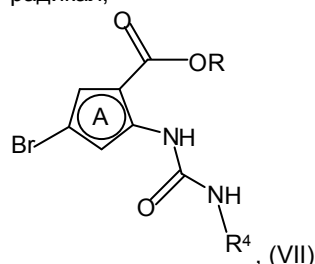
в. необов'язково

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I); і/або

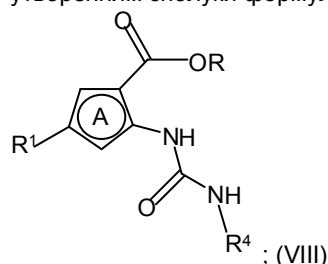
ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

33. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11, в якому здійснюють:

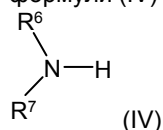
а. взаємодію сполуки формули (VII), у якій А являє собою тієніл й R являє собою вуглеводневий радикал,



з бороновою кислотою або складним ефіром з утворенням сполуки формули (VIII):



б. взаємодію сполуки формули (VIII) з аміном формули (IV)



з утворенням сполуки формули (I); і

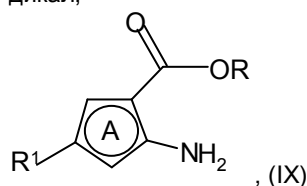
в. необов'язково

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I); і/або

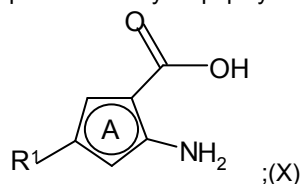
ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

34. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі відповідно до будь-якого з пунктів 1-11, в якому здійснюють:

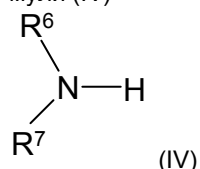
а. взаємодію сполуки формули (IX), у якій А являє собою тієніл й R являє собою вуглеводневий радикал,



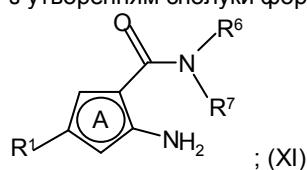
з концентрованою гідроксидною основою з утворенням сполуки формули (X)



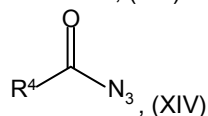
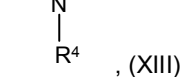
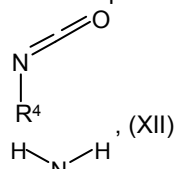
б. взаємодію сполуки формули (X) з аміном формули (IV)



з утворенням сполуки формули (XI)



в. взаємодію сполуки формули (XI) зі сполукою, вибраною зі сполук формул (XII), (XIII) і карбонільним реагентом або (XIV),



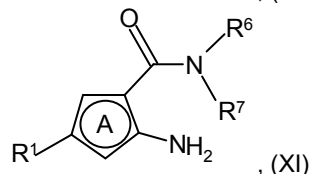
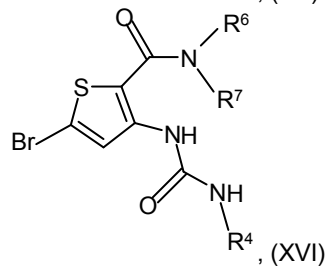
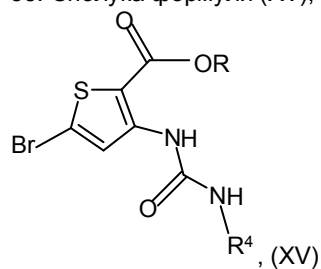
з утворенням сполуки формули (I); і

г. необов'язково

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I); і/або

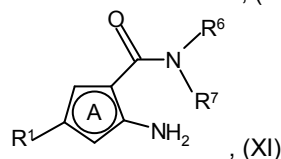
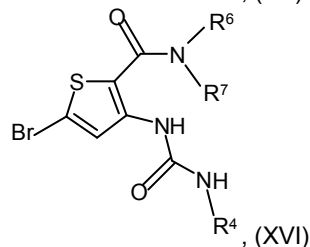
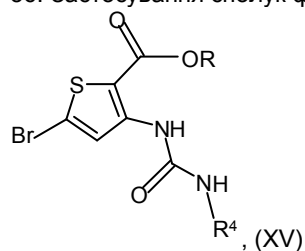
ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

35. Сполука формули (XV), (XVI) або (XI)



де R¹ являє собою арил й R⁴, R⁶ й R⁷ мають значення, вказані для формули (I), А являє собою тієнільне кільце й R являє собою вуглеводневий радикал і за умови, що сполука формули (XI) не являє собою [(1R,2R)-2-(2,4-дифторфеніл)-2-гідрокси-1-метил-3-[1,2,4]триазол-1-ілпропіл]-амід 3-аміно-5-(4-хлорфеніл)-тіофен-2-карбонової кислоти.

36. Застосування сполук формул (XV), (XVI), (XI)



де R¹ являє собою арил й R⁴, R⁶ й R⁷ мають значення, вказані для формули (I), А являє собою тієнільне кільце й R являє собою вуглеводневий радикал, або фармацевтично прийнятних солей

або попередника, здатного до гідролізу в умовах *in vivo*, для одержання сполуки формули (I) від-

повідно до будь-якого з пунктів 1-11.

Даний винахід стосується нових заміщених гетероциклів, їх фармацевтичних композицій і способів їх застосування. Додатково, даний винахід стосується терапевтичних способів лікування й запобігання злоякісним новоутворенням.

Хіміотерапія й променева терапія є основними підходами, які використовуються в даний час для лікування злоякісних новоутворень, однак корисність обох цих підходів значно обмежується значними побічними діями на нормальні тканини, а також резистентністю пухлинних клітин, яка часто розвивається. Отже, є дуже бажаним поліпшення ефективності цих видів лікування таким чином, щоб не викликати підвищення зв'язаної з ними токсичності. Одним зі шляхів такого рішення є застосування специфічних сенсibiliзуючих засобів, таких як засоби, розкриті в даному винаході.

Окрема клітина реплікується шляхом створення точної копії своїх хромосом й їх наступного розходження між окремими клітинами. Цей цикл реплікації ДНК, розходження хромосом і поділу регулюється механізмами, які забезпечують проходження цих стадій у визначеній послідовності в клітині, а також точне здійснення кожної стадії. Вирішальними в цих процесах є контрольні точки клітинного циклу [Hartwell й ін., *Science*, 3 листопада 1989, 246(4930):629-34], у яких клітини можуть затримуватися для забезпечення часу для функціонування механізмів репарації ДНК перед продовженням проходження клітинного циклу й здійснення мітозу. У клітинному циклі існує дві таких контрольних точки - G1/S контрольна точка, яка регулюється p53, і G2/M контрольна точка, яка контролюється Ser/Thr кіназою - кіназою 1 контрольної точки (CHK1).

Оскільки затримка клітинного циклу, яка викликається цими контрольними точками, представляє собою ключовий механізм, за допомогою якого клітини можуть відновлювати пошкодження, які викликаються променевою або хіміотерапією, то скасування такої затримки циклу при впливі нових засобів буде приводити до підвищення чутливості пухлинних клітин до пошкодження ДНК при лікуванні. Крім того, для створення пухлиноселективних засобів у більшості пухлин може використовуватися специфічне скасування в пухлині контрольної точки G1/S за допомогою мутацій p53. Одним з підходів для створення хіміосенсибілізуючих засобів, які скасовують G2/M контрольну точку, є створення інгібіторів ключової кінази CHK1, яка регулює G2/M, і цей підхід ефективного використовується в багатьох перспективних наукових дослідженнях. [Koniaras й ін., *Oncogene*, 2001, 20:7453; Luo й ін., *Neoplasia*, 2001, 3:411; Busby й ін., *Cancer Res.*, 2000, 60:2108; Jackson й ін., *Cancer Res.*, 2000, 60:566].

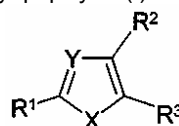
Корпорацією Smithkline Beecham описані сполуки 2-уреїдотіофену в заявці WO03029241 і сполуки 3-уреїдотіофену в заявці WO03028731 як інгібітори CHK1. Даний винахід забезпечує нові інгібітори CHK1 з поліпшеними властивостями.

Згідно із даним винаходом, заявниками були виявлені нові сполуки, які є ефективними інгібіторами CHK1 кінази й, отже, мають здатність запобігати затримці клітинного циклу в контрольній точці G2/M у відповідь на пошкодження ДНК. Отже, ці сполуки придатні у зв'язку з їх антипроліферативною (такою як протиракова) дією й тому корисні в способах лікування людини або тварини. Винахід також стосується способів одержання вказаних сполук, фармацевтичних композицій, яких їх містять, і їх застосування для приготування лікарських засобів для застосування для одержання антипроліферативної дії в теплокровних тварин, таких як люди.

Даний винахід охоплює фармацевтично прийнятні солі або проліки цих сполук. Також відповідно до даного винаходу заявниками забезпечуються фармацевтичні композиції й спосіб застосування таких сполук для лікування злоякісного новоутворення.

Такі властивості, як вважають, є цінними для лікування хворобливих станів, зв'язаних із затримкою клітинного циклу й із проліферацією клітин, таких як злоякісні новоутворення (солідні пухлини й лейкози), фібропроліферативні порушення й порушення диференціації, псоріаз, ревматоїдний артрит, саркома Калози, гемангіома, гостра й хронічна нефропатія, атерома, атеросклероз, артеріальний рестеноз, аутоімунні захворювання, гострі й хронічні запальні процеси, захворювання кісток і захворювання очей із проліферацією судин сітківки.

Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I)



(I)

у якій:

X вибирають із NH, S й O; Y вибирають із CH або N;

R¹ вибирають із піано, ізоціано, C₁₋₆алкілу, -NR¹¹R¹², C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R¹ не представляє собою тієніл; і де R¹ необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R⁹; і де, якщо вказаний R¹ містить -NH-частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R¹⁰,

R² й R³ кожен незалежно вибирають із -C(=O)NR⁶R⁷, -SO₂NR¹⁶R¹⁷, -NHC(=O)NHR⁴, і -NHC(=NR⁸)NH₂;

R⁴ вибирають із H, OH, -NR¹¹R¹², бензилу, C₁₋₆алкокси, циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу, гетероциклілу, меркапто, CHO, -COарилу, -CO(C₁₋₆алкіл), -CONR³⁰R³¹, -CO₂(C₁₋₆алкіл), -CO₂арилу, -

R^{26} й R^{28} кожен незалежно вибирають із гало-
гену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6}
алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетеро-
циклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6}$ алкіл), $-O$ арилу,
 $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}$ алкіл)CHO, $-$
 $NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6}$ алкіл)CONR³⁰R³¹, $-$
 $NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6}$ алкіл), $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}$
алкіл)CO(C_{1-6} алкіл), $-NHSO_2(C_{1-6}$ алкіл), карбокси,
амідино, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}$ алкіл),
 $-SO$ гетероциклілу, $-SO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$
алкіл), $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-$

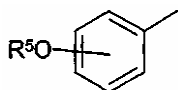
$S(C_{1-6}\text{алкіл}), -SO(C_{1-6}\text{алкіл}), -SO_2(C_{1-6}\text{алкіл}), -SO_2NR^{30}R^{31}$.

R^{27} й R^{29} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NR^{30}R^{31}$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{30}R^{31}$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CONR^{30}R^{31}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$; $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO_2NR^{30}R^{31}$.

R^{30} й R^{31} кожен незалежно вибирають із галогену, нітро, $-NH_2$, ціано, ізоціано, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, арилу, циклоалкілу, гетероциклілу, гідрокси, кето(=O), $-O(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-O$ арилу, $-OCO$ алкілу, $-NHCHO$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CHO$, $-NHCONR^{11}R^{12}$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CONR^{11}R^{12}$, $-NHCO$ алкілу, $-NHCO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$; $-NHCO_2H$, $-N(C_{1-6}\text{алкіл})CO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-NHSO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, карбокси, $-амідино$, $-CHO$, $-CONR^{30}R^{31}$, $-CO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-CO$ гетероциклілу, $-CO$ циклоалкілу, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-CO_2$ (арил), $-CO_2(NR^{30}R^{31})$, меркапто, $-S(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO_2(C_{1-6}\text{алкіл})$, $-SO_2NR^{11}R^{12}$; де R^{30} й R^{31} незалежно один від одного необов'язково можуть бути заміщені на атомі вуглецю одним або декількома R^{32} ; і де, якщо вказаний гетероциклілу містить $-NH-$ або NH_2 частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{35} ;

або її фармацевтично прийнятну сіль;

за умови, що якщо X представляє собою S; Y представляє собою CH; R_2 представляє собою $C(=O)NR^6R^7$; і R^3 представляє собою $NHC(=O)NHR^4$; то в цьому випадку R^1 не може являти собою



де R^5 вибирають із H, необов'язково заміщеного карбоциклілу або необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу;

при подальшій умові, що вказана сполука не представляє собою

(1-етил-піперидин-3-іл)-амід 5-метил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

[3-((S)-3-аміно-азепан-1-карбоніл)-5-етил-тіофен-2-іл]-сечовину;

(S)-піперидин-3-іламід 2-морфолін-4-іл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метил-5-уреїдо-оксазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-{3-[(R)-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-піперидин-3-іл]-уреїдо}-тіофен-2-карбонової кислоти; або

N-3-{[(3S)-3-аміноазепан-1-іл]карбоніл}-5-піридин-2-іл-2-тієнілсечовину.

Наступні замісники для змінюваних груп, які містяться у формулі (I), є подальшими варіантами здійснення винаходу. Такі характерні замісники можуть використовуватися, якщо це є підходящим, відповідно до будь-яких визначень, пунктів фор-

мули або варіантів здійснення винаходу, вказаними раніше в даному винаході або надалі.

X представляє собою S.

X представляє собою O.

X представляє собою NH.

Y представляє собою CH.

Y представляє собою N.

R^1 представляє собою $-NR^{11}R^{12}$, C_{1-6} алкокси, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил або гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тієніл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і де, якщо вказаний гетероциклілу містить $-NH-$ частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} .

R^1 вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тієніл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить $-NH-$ частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} .

R^1 представляє собою гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тієніл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить $-NH-$ частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} .

R^1 представляє собою гетероциклілу, вибраний із групи, яка включає піридиніл, піроліл, піразиніл, піримідиніл, фураніл, ізоксазоліл, ізоіндоліл, бензофураноїл, піпердиніл і морфолініл, де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклілу містить $-NH-$ частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} .

R^1 представляє собою арил, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 .

R^1 представляє собою феніл, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 .

R^1 представляє собою феніл, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 , де R^9 вибирають із галогену, аміно, C_{1-6} алкілу й C_{1-6} алкокси.

R^1 представляє собою феніл, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 , де R^9 вибирають із галогену, C_{1-6} алкілу й C_{1-6} алкокси.

R^1 не представляє собою трет-бутил.

R^2 й R^3 обидва не являють собою $C(=O)NR^6R^7$.

Один з R^2 й R^3 представляє собою $C(=O)NR^6R^7$, а інший представляє собою $-NHC(=O)NHR^4$.

Один з R^2 й R^3 представляє собою $C(=O)NR^6R^7$, а інший представляє собою $-NHC(=O)NHR^4$, де R^4 представляє собою H.

Один з R^2 й R^3 представляє собою $C(=O)NR^6R^7$, а інший представляє собою $-$

NHC(=O)NHR^4 , де R^6 представляє собою Н й R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту, де вказаний гетероциклічний неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} .

Один з R^2 й R^3 представляє собою $\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$, а інший представляє собою - NHC(=O)NHR^4 , де R^6 представляє собою Н й R^7 представляє собою піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл, де вказаний піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і додатково, де вказаний піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл неонов'язково може бути заміщений на атомі азоту групою, вибраною з R^{19} .

Один з R^2 й R^3 представляє собою $\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$, а інший представляє собою - NHC(=O)NHR^4 , де R^4 й R^6 являють собою Н й R^7 представляє собою піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл, де вказаний піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і додатково, де вказаний піролін-3-іл, піпердин-3-іл або азепан-3-іл неонов'язково може бути заміщений на атомі азоту групою, вибраною з R^{10} .

Один з R^2 й R^3 представляє собою $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, а інший представляє собою - NHC(=O)NHR^4 .

Один з R^2 й R^3 представляє собою $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, а інший представляє собою $-\text{NHC(=O)NHR}^4$ й R^4 представляє собою Н.

R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке неонов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} .

R^6 й R^7 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце, де кільце містить другий атом азоту й, додатково, де кільце неонов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} .

R^{16} й R^{17} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце, яке неонов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{24} ; і де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{25} .

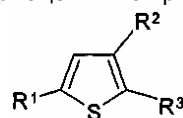
R^{16} й R^{17} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють неонов'язково заміщене гетероциклічне кільце, де кільце містить другий

атом азоту й, додатково, де кільце неонов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{24} ; і де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{25} .

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, якщо R або R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту, то вказане 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце вибирають із азепанілу, піролідинілу, імідазолідинілу, піпердинілу, морфолінілу й тіоморфолінілу.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I), у якому, якщо X представляє собою S й Y представляє собою N й один з R^2 й R^3 представляє собою - NHC(=O)NHR^4 , то в цьому випадку R^4 представляє собою H ; або її фармацевтично прийнятну сіль.

Переважаючим варіантом сполук формули (I) згідно із даним винаходом є сполуки формули (II) і їх фармацевтично прийнятні солі



формула (II)

де R^1 , R^2 й R^3 мають значення, вказані для формули (I).

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або формули (II), у якій:

R^2 представляє собою $-\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$;

R^3 представляє собою $-\text{NHC(=O)NHR}^4$;

R^6 представляє собою H ; R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту; де вказаний гетероциклічний неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ; і

R^1 вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тієніл; і де R^1 неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини неонов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або формули (II), у якій:

R^2 представляє собою $-\text{C(=O)NR}^6\text{R}^7$;

R^3 представляє собою $-\text{NHC(=O)NHR}^4$;

R^6 представляє собою H ; R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту; де R^7 неонов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і де, якщо вказаний гетероциклічний містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини не-

обов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ; і

R^1 вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тініл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або (II), у якій:

R^3 представляє собою $-C(=O)NR^6R^7$;

R^2 представляє собою $-NHC(=O)NHR^4$;

R^6 представляє собою H; R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту, де R^7 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ; і

R^1 вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тініл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або (II), у якій:

R^3 представляє собою $-C(=O)NR^6R^7$;

R^2 представляє собою $-NHC(=O)NHR^4$;

R^6 представляє собою H; R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту; де вказане гетероциклічне кільце необов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ; і

R^1 вибирають із циклоалкілу, циклоалкенілу, арилу й гетероциклілу, за умови, що R^1 не представляє собою тініл; і де R^1 необов'язково може бути заміщений на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^9 ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{10} ; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або (II), у якій:

R^1 представляє собою арил, необов'язково заміщений на одному або декількох атомах вуглецю R^9 .

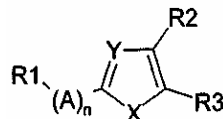
R^2 й R^3 незалежно вибирають із $-C(=O)NR^6R^7$ й $-NHC(=O)NHR^4$;

R^4 й R^6 обидва являють собою H; і

R^7 представляє собою 5-ти, 6-ти або 7-ми членне гетероциклічне кільце, яке містить принаймні один атом азоту, де вказане гетероциклічне кільце необов'язково може бути заміщене на одному або декількох атомах вуглецю одним або декількома R^{18} ; і, додатково, де, якщо вказаний гетероцикліл містить -NH- частину, то атом азоту вказаної частини необов'язково може бути заміщений групою, вибраною з R^{19} ;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує нові сполуки, які мають формулу (Ia):



(Ia)

у якій:

X вибирають із CH, заміщеного C, NH, заміщеного N, S, O;

Y вибирають із CH, заміщеного C, NH, заміщеного N, S, O;

A вибирають із необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного N-алкілу, необов'язково заміщеного O-алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного гетероциклілу або необов'язково заміщеного конденсованого гетероциклілу;

n представляє собою 0 або 1;

R^1 представляє собою H, OH, F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-O(CH_2)_{1-3}N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-CH^aHCCCH^aR^3$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)CH_2N(CH_3)(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)(CH_2)_{0-3}R^a$, $-(C_6H_4)(R^b)CH_2R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NHR^a$, $-(C_6H_4)C(=O)R^a$, $-(C_6H_4)NHC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^aR^b$, $-(C_6H_4)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NR^aR^a$ необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений N-алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений гетероцикліл, або необов'язково заміщений конденсований гетероцикліл;

R^2 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$, $C(=O)OR^a$

R^3 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$, $C(=O)OR^a$

R^4 вибирають із H, необов'язково заміщеного карбоциклу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, або необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу;

R^a й R^b незалежно вибирають із: H, OH, OCH_3 , CH_3 ; необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2$, CH_2CH_2NH , необов'язково заміщеного фенілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного 5-ти або 6-ти або 7-ми членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 ато-

R^1 представляє собою H, OH, F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-O(CH_2)_{1-3}N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)CH_2N(CH_3)(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)(CH_2)_{0-3}R^a$, $-(C_6H_4)(R^b)CH_2R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NHR^a$, $-(C_6H_4)C(=O)R^a$, $-(C_6H_4)NHC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^aR^b$, $-(C_6H_4)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NR^aR^a$ необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений N-алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений феніл, необов'язково

А вибирають із необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного N-алкілу, необов'язково заміщеного O-алкілу, необов'язково заміще-

R¹ представляет собою H, OH, F, Cl, Br, I, NH₂, NO₂, CF₃, CH₃, OCH₃, -O(CH₂)₁₋₃N(CH₂CH₃)₂, -C(=O)OR^a, -C(=O)NHNH₂, -NH(CH₂)₁₋₃R^a, -CH₂NH(CH₂)₁₋₃R^a, -NR^aC(=O)OR^a, -NR^aC(=O)R^a, -(C₆H₄)CH₂NH(CH₂)₁₋₃R^a, -(C₆H₄)CH₂N(CH₃)(CH₂)₁₋₃R^a, -(C₆H₄)(CH₂)₀₋₃R^a, -(C₆H₄)(R^b)CH₂R^a, -(C₆H₄)CH₃NHR^a, -(C₆H₄)C(=O)R^a, -(C₆H₄)NHC(=O)R^a.

$-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^aR^b$, $-(C_6H_4)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NR^aR^a$ необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений N-алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений алкокси, необов'язково заміщений фенол, необов'язково заміщений гетероцикліл, або необов'язково заміщений конденсований гетероцикліл;

R^2 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$, $C(=O)OR^a$

R^3 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$;

R^4 вибирають із H, необов'язково заміщеного карбоциклу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, або необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу;

R^a незалежно вибирають із: H, OH, OCH_3 , CH_3 , необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу, C_{1-6} алкокси, NH_2 , $NHCH_3$, $N(CH_3)_2$, $(CH_2)_2N(CH_3)_2$, $CH_2C(CH_3)_2$, CH_2CH_2NH , необов'язково заміщеного фенолу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного 5-ти або 6-ти або 7-ми членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 атоми кисню або 1 або 2 атоми азоту або 1 атом азоту й 1 атом кисню або 1 атом азоту й 1 атом сірки або 1 атом кисню й 1 атом сірки в кільці.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку, яка має формулу (Ia), у якій:

X вибирають із CH, заміщеного C, NH, заміщеного N, S, O;

Y вибирають із CH, заміщеного C, NH, заміщеного N, S, O;

A вибирають із необов'язково заміщеного алкілу, необов'язково заміщеного N-алкілу, необов'язково заміщеного O-алкілу, необов'язково заміщеного алкенілу, необов'язково заміщеного алкінілу, необов'язково заміщеного циклоалкілу, необов'язково заміщеного циклоалкенілу, необов'язково заміщеного арилу, необов'язково заміщеного фенолу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, або необов'язково заміщеного конденсованого гетероциклілу;

n представляє собою 0 або 1;

R^1 представляє собою H, OH, F, Cl, Br, I, NH_2 , NO_2 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 , $-O(CH_2)_{1-3}N(CH_2CH_3)_2$, $-C(=O)OR^a$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-NR^aC(=O)OR^a$, $-NR^aC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)CH_2N(CH_3)(CH_2)_{1-3}R^a$, $-(C_6H_4)(CH_2)_{0-3}R^a$, $-(C_6H_4)(R^b)CH_2R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NHR^a$, $-(C_6H_4)C(=O)R^a$, $-(C_6H_4)NHC(=O)R^a$, $-(C_6H_4)CH_2NH(CH_2)_{1-3}R^aR^b$, $-(C_6H_4)NHSO_2CH_3$, $-C(=O)NR^aR^a$ необов'язково заміщений алкіл, необов'язково заміщений N-алкіл, необов'язково заміщений алкеніл, необов'язково заміщений алкініл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкеніл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений алкокси, і необов'язково заміщений фенол, необов'язково заміщений гетероцикліл, або необов'язково заміщений конденсований гетероцикліл;

R^2 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$, $C(=O)OR^a$

R^3 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$, $SO_2NR^aR^a$, $NHC(=O)NR^aR^4$, $C(=O)OR^a$

R^4 вибирають із H, необов'язково заміщеного карбоциклу, необов'язково заміщеного гетероциклілу, або необов'язково заміщеного C_{1-6} алкілу;

R^a незалежно вибирають із: H, або необов'язково заміщеного 5-ти або 6-ти або 7-ми членного гетероциклілу, який містить 1 або 2 кільцевих атомів азоту.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку, яка має формулу (Ia), у якій:

X представляє собою S;

Y представляє собою CH;

A представляє собою фенол;

n представляє собою 1;

R^1 представляє собою H;

R^2 представляє собою $C(=O)NR^aR^a$;

R^3 представляє собою $NHC(=O)NH_2$;

R^a незалежно вибирають із: H, або необов'язково заміщеного 6-ти або 7-ми членного гетероциклілу, який містить 1 кільцевий атом азоту.

Додатковими варіантами здійснення винаходу є наступні варіанти. Ці додаткові варіанти здійснення стосуються сполук формули (I), (II) і (Ia) і мається на увазі, що якщо згадуються сполуки формули (I) і/або формули (II), то це також альтернативно стосується сполук формули (Ia).

В подальшому варіанті здійснення винаходу, більш переважними сполуками за винаходом є будь-яка сполука із прикладів або її фармацевтично прийнятна сіль.

В подальшому варіанті здійснення, винахід стосується прикладів 13, 15, 24, 30, 34, 47, 48, 104, 107, 110, 114, 126, 129, 160, 173, і 176.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує наступні сполуки формули (I):

(S)-азепан-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-піразол-4-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-піразол-4-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-піразол-4-іл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-піразол-4-іл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-пірол-3-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-пірол-3-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-пірол-3-іл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-пірол-3-іл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-пірол-2-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-пірол-2-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(1H-пірол-2-іл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-(3,4-дифтор-феніл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-піримідин-5-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-піримідин-5-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-піримідин-5-іл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-піримідин-5-іл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти;
5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-феніл-N-[(3S)-піперидин-3-іл]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
N-[(3S)-піперидин-3-іл]-2-феніл-5-[(піримідин-4-іламіно)карбоніл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
5-[(амінокарбоніл)аміно]-N-[(3S)-азепан-3-іл]-2-феніл-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
N-[(3S)-азепан-3-іл]-2-феніл-5-[(піримідин-4-іламіно)карбоніл]аміно]-1,3-тіазол-4-карбоксамід;
(S)-азепан-3-іламід 3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(4-трет-бутил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-(4-ізо-бутил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-трет-бутил-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-піперидин-3-іламід 5-(4-фтор)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-[4-(2-тієніл)]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-бензил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-метил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-етил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 5-ізо-пропіл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;
(S)-азепан-3-іламід 2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 5-бром-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-бром-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-((4-метил)-феніл)-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-азепан-3-іламід 2-метил-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-(4-фтор-феніл)-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-(4-хлор-феніл)-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-(4-метокси-феніл)-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-(3-ціано-феніл)-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-морфолін-4-іл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-(4-метокси-феніламіно)-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метилсульфаніл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метансульфініл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метансульфоніл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-феніл-4-уреїдо-тіазол-5-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-оксазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 2-метил-5-уреїдо-оксазол-4-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-етиніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-проп-1-ініл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-(3-метокси-проп-1-ініл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти;

(S)-піперидин-3-іламід 5-фенілетиніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку, яка має формулу (I), у якій один або більше атомів являють собою радіо-ізоотоп того самого елемента.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування для лікування або профілактики розладів, зв'язаних із злоякісним новоутворенням.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування для лікування або профілактики пухлинних захворювань, таких як рак шийки матки, рак голови й шиї, рак молочної залози, яєчника, легенів (недрібноклітинний), підшлункової залози, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланома, фібросаркома й остеосаркома.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фар-

мацевтично прийнятну сіль для застосування для лікування або профілактики проліферативних захворювань, включаючи аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб обмеження проліферації клітин у людини або тварини, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб інгібування СНК1 кінази, який включає введення тварині або людині, яка потребує такого інгібування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від злоякісного новоутворення, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб профілактичного лікування злоякісного новоутворення, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від пухлинного захворювання, такого як рак шийки матки, рак голови й шиї, рак молочної залози, яєчника, легенів (недрібноклітинний), підшлункової залози, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланомосаркоми, включаючи фібросаркому й остеосаркому, злоякісні пухлини головного мозку, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує спосіб лікування людини або тварини, яка страждає від проліферативного захворювання, такого як аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання, який включає введення вказаній людині або тварині терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Один варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб лікування злоякісного новоутворення шляхом введення людині або тварині сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й протипухлинного засобу.

Один варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб лікування злоякісного новоутворення шляхом введення людині або тварині сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі й засобу, який пошкоджує ДНК.

Один варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб лікування інфекцій, зв'язаних із злоякісним новоутворенням, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого

лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Подальший варіант здійснення даного винаходу забезпечує спосіб профілактичного лікування інфекцій, зв'язаних із злоякісним новоутворенням, який включає введення людині або тварині, яка потребує такого лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Інший варіант здійснення даного винаходу забезпечує фармацевтичну композицію, який містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом із принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або наповнювачем. В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу. В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики злоякісного новоутворення.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики пухлинних захворювань, таких як рак молочної залози, яєчника, легенів, ободової кишки, передміхурової залози або інших тканин, а також лейкозів і лімфом, включаючи ХПЛ і ХМЛ, пухлин центральної й периферичної нервової системи, і пухлин інших типів, таких як меланома, фібросаркома й остеосаркома.

У ще одному варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для лікування або профілактики проліферативних захворювань, включаючи аутоімунні, запальні, неврологічні й серцево-судинні захворювання.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для інгібування активності CHK1 кінази.

В подальшому варіанті здійснення даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для приготування лікарського засобу для застосування для обмеження проліферації клітин.

Визначення, наведені в цьому розділі, призначені для пояснення термінів, які використовуються у даній заявці. У цьому розділі визначення наведені для сполук формули (I) і (II) і сполук формули (Ia), якщо спеціально не вказано інакше. Термін "тут" охоплює всю заявку.

Якщо в даному описі спеціально не вказано інакше, то номенклатура, яка використовується в даному описі, у цілому відповідає прикладам і правилам, викладеним в Nomenclature of Organic Chemistry, розділи A, B, C, D, E, F, H, Pergamon Press, Оксфорд, 1979, що включений у даний винахід як посилання для характерних назв хімічних структур і правил найменування хімічних структур.

Термін " C_{m-n} " або " C_{m-n} група", який використовується окремо або у вигляді префікса, стосується будь-якої групи, яка містить від m до n атомів вуглецю.

Як використовується в даному винаході, термін "необов'язково заміщений," означає, що заміщення є необов'язковим й, отже, вказаний атом може бути незаміщеним. Якщо заміщення є бажаним, то таке заміщення означає, що будь-яка кількість атомів водню в вказаному атомі замінена групою, вибраною із вказаних груп, за умови, що нормальна валентність вказаного атома не перевищується й заміщення приводить до утворення стабільної сполуки. Наприклад, якщо замісником є кетогрупа (тобто $=O$), то в атомі замінені 2 атоми водню. Якщо вказано, що група є "необов'язково заміщена" або "заміщена", то характерними прикладами підходящих замісників, якщо спеціально не вказано інакше, є наступні замісники:

галоген, нітро, аміно, ціано, трифторметил, метил, етил, алкіл, алкеніл, алкініл, галоалкіл, алкокси, гідрокси, алкілгідрокси, карбоніл, кето, $-CH(OH)CH_3$, $-CH_2NH$ -алкіл-ОН, алкіл-(ОН) CH_3 , -Оалкіл, -ОСОалкіл, -NHCHO, -N-(алкіл)-CHO, -NH-CO-аміно, -N-(алкіл)-CO-аміно, -NH-COалкіл, -N-(алкіл)-COалкіл, -карбоксі, -амідино, -CO-аміно, -CO-алкіл, -CO₂алкіл, меркапто, -Sалкіл, -SO(алкіл), -SO₂(алкіл), -SO₂-аміно, -алкілсульфоніламіно, феніл, циклоалкіл, гетероцикліл і гетероарил, -алкіл-NH-циклоалкіл, необов'язково заміщений гетероцикліл, -алкіл-NH-алкіл-ОН, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, необов'язково заміщений гетероцикліл, алкіл-арил, алкіл-поліцикліл, алкіл-аміно, алкілгідрокси, $-CH_2NH$ -алкіл-гетероцикліл, $-CH_2NHCH_2CH(CH_3)_2$. Якщо заміщена група представляє собою кільце, то необов'язкові замісники також можуть бути вибрані з: суміжного $-O(алкіл)O-$, суміжного $-OC(галоалкіл)O-$, суміжного $-CH_2O(алкіл)O-$, суміжного $-S(алкіл)S-$ і $-O(алкіл)S-$. Кожний із цих замісників сам може бути додатково заміщений. Підходящими прикладами такого додаткового заміщення включає будь-які з вищезгаданих підходящих замісників.

Термін "вуглеводень", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується будь-якої структури, яка містить тільки атоми вуглецю й водню, аж до 14 атомів вуглецю.

Термін "вуглеводневий радикал" або "гідрокарбіл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується будь-якої структури, утвореної в результаті видалення одного або декількох атомів водню з вуглеводню.

Термін "алкіл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується одновалентних вуглеводневих радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю. Якщо спеціально не вказано інакше, то "алкіл" у цілому охоплює як насичений алкіл, так і ненасичений алкіл.

Термін "алкеніл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується одновалентного вуглеводневого радикала із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить принаймні один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок і від принаймні 2 аж до приблизно 12 атомів вуглецю.

Термін "алкілен", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується двовалентних вуглеводневих радикалів із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, які служать для сполуки між собою двох структур.

Термін "алкініл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується одновалентного вуглеводневого радикала із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить принаймні один потрібний вуглець-вуглецевий зв'язок і від принаймні 2 аж до приблизно 12 атомів вуглецю.

Термін "циклоалкіл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується одновалентного цикл-вмісного вуглеводневого радикала, який містить від принаймні 3 аж до приблизно 12 атомів вуглецю. Якщо циклоалкіл містить більше одного кільця, то кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими й включати біцикло радикали. Конденсовані кільця, як правило, стосуються принаймні двох кілець із двома загальними атомами між ними.

Термін "циклоалкеніл", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується одновалентного цикл-вмісного вуглеводневого радикала, який містить принаймні один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок і від принаймні 3 аж до приблизно 12 атомів вуглецю. Якщо циклоалкеніл містить більше одного кільця, то кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими й включати біцикло радикали.

Термін "арил", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується вуглеводневого радикала, який містить один або декілька поліненасичених вуглецевих кілець ароматичного типу, (наприклад, $4n+2$ делокалізованих електронів) і який містить від 6 аж до приблизно 14 атомів вуглецю, де радикал розташований на атомі вуглецю ароматичного кільця. Прикладами арилу є феніл, нафтил й інденіл.

Термін "алкокси", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується радикалів загальної формули $-O-R$, у яких $-R$ вибирають із вуглеводневого радикала. Прикладами алкокси є метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, трет-бутокси, ізобутокси, циклопропілметокси, алілокси й пропаргілокси.

Термін "карбоцикліл" охоплює як аліциклічні, так і ароматичні кільцеві структури, у яких замкнуте кільце складається з атомів вуглецю. Вони можуть включати конденсовані або місточкові поліциклічні системи. Карбоцикліли можуть мати від 3 до 10 атомів вуглецю в їхній кільцевій структурі, і часто мають 3, 4, 5, 6 й 7 атомів вуглецю в їхній кільцевій структурі. Наприклад, " C_{3-7} карбоцикліл" означає такі групи, як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентадієн або феніл.

"Гетероцикліл" представляє собою насичене, частково насичене або ненасичене, моно- або біциклічне кільце, яке містить 4-12 атомів, з яких принаймні один атом вибраний з азоту, сірки й кисню, що, якщо спеціально не вказано інакше, може бути пов'язане з атомом вуглецю або азоту, де $-CH_2-$ група необов'язково може бути замінений -

$C(O)-$ і кільцевий атом сірки необов'язково може бути окислений, утворюючи S-оксиди. Гетероцикліл може містити більше одного кільця. Якщо гетероцикліл містить більше одного кільця, то кільця можуть бути конденсованими або неконденсованими. Конденсовані кільця, як правило, стосуються принаймні двох кілець із двома загальними атомами між ними. Гетероцикліл може бути ароматичного або неароматичного типу. Прикладами гетероциклілів є, але не обмежуючись тільки ними, 1H-індазоліл, 2-піролідоніл, 2H-, 6H-1, 5,2-дітіазиніл, 2H-піроліл, 3H-індоліл, 4-піперидоніл, 4aH-карбазоліл, 4H-хінолізиніл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, акридиніл, азепаніл, азетидиніл, азиридиніл, азациніл, бензимидазоліл, бензофураніл, бензофураніл, бензотіофураніл, бензотіофеніл, бенздіоксоліл, бензоксазоліл, бензтіофеніл, бензтіазоліл, бензотриазоліл, бензотетразоліл, бензізоксазоліл, бензотіазол, бензізотіазоліл, бензимидазоліл, бензимидазолоніл, карбазоліл, 4aH-карбазоліл, b-карболініл, хроманіл, хроменіл, циннолініл, декагідрохінолініл, 2H,6H-1,5,2-дітіазиніл, діоксоланіл, фурил, 2,3-дигідрофураніл, 2,5-дигідрофураніл, дигідрофуоро[2,3-b]тетрагідрофураніл, фураніл, фуразаніл, гомопіперидиніл, імідазоліл, імідазолідиніл, імідазолідиніл, імідазоліл, імідазоліл, 1H-індазоліл, індоленіл, індолініл, індолізиніл, індоліл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізоіндазоліл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, морфолініл, нафтиридиніл, октагідроізохінолініл, оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,5-оксадіазоліл, 1,3,4-оксадіазоліл, оксазолідиніл, оксазоліл, оксираніл, оксазолідинілперимідиніл, фенантридиніл, фенантролініл, фенарсазиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазиніл, фталазиніл, піперазиніл, піперидиніл, піперидиніл, птеридиніл, піперидоніл, 4-піперидоніл, пуриніл, піраніл, піролідиніл, піролініл, піролідиніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолініл, піразоліл, піридазиніл, пірідоксазоліл, піридоімідазоліл, піридотіазоліл, піридиніл, N-оксид-піридиніл, піридил, пірімідиніл, піролідиніл, піролініл, піроліл, піридиніл, хіназолініл, хінолініл, 4H-хінолізиніл, хіноксалініл, хінуклідиніл, карболініл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тіофаніл, тіотетрагідрохінолініл, 6H-1,2,5-тіадіазиніл, 1,2,3-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,5-тіадіазоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тіантреніл, тіазоліл, тієніл, тієнотіазоліл, тієнооксазоліл, тієноімідазоліл, тіофеніл, тіраніл, триазиніл, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, 1,2,5-триазоліл, 1,3,4-триазоліл і ксантеніл.

Терміни "семи-членні", "шести-членні" й "п'яти-членні", які використовуються у вигляді префікса, стосуються груп, які мають кільце, що містить сім, шість і п'ять кільцевих атомів, відповідно.

Термін "заміщений", який використовується у вигляді суфікса основної структури, молекули або групи, з наступною вказівкою одного або декількох назв хімічних груп, стосується вторинної структури, молекули або групи, яка утворюється в результаті заміни одного або декількох атомів водню основної структури, молекули або групи, однією або декількома вказаними хімічними групами. Наприклад, "феніл, заміщений нітро", стосується нітрофенілу.

Термін "амін" або "аміно", який використовується окремо або у вигляді суфікса або префікса, стосується радикалів загальної формули $-NRR'$, де R й R' незалежно вибирають із водню або вуглеводневого радикала.

Термін "галоген" включає фтор, хлор, бром і йод.

"Галогенований", який використовується у вигляді префікса групи, означає, що один або більше атомів водню в групі замінені одними або декількома атомами галогену.

"КТ" або "кт" означає кімнатну температуру.

Якщо будь-які змінні (наприклад, R^1 , R^4 , R^a , R^e і т.д.) зустрічаються більше одного разу в будь-якому компоненті або формулі для сполуки, то таке визначення при кожному згадуванні є незалежним від визначення в кожному іншому згадуванні. Так, наприклад, якщо вказано, що група заміщена 0-3 R^1 , то вказана група необов'язково може бути заміщена 0, 1, 2 або 3 групами R^1 й R^1 у кожному випадку незалежно вибирають із визначень R^1 . Також допускаються комбінації замісників й/або їх модифікації, якщо такі комбінації приводять до одержання стабільних сполук.

Багато сполук згідно із даним винаходом можуть існувати в різних геометричних або стереоізомерних формах. Даний винахід охоплює всі такі сполуки, включаючи цис- і транс-ізомери, R- і S-енантіомери, діастереомери, (D)-ізомери, (L)-ізомери, їх рацемічні суміші і їх інші суміші, які підпадають під обсяг даного винаходу. Додаткові асиметричні атоми вуглецю можуть знаходитися в заміснику, такому як алкільна група. Всі такі ізомери, а також їх суміші, підпадають під обсяг даного винаходу. Сполуки, розкриті у винаході, можуть мати асиметричні центри. Сполуки згідно із даним винаходом, які містять асиметрично заміщений атом, можуть бути виділені в оптично активні або рацемічних формах. У даній галузі добре відомі способи одержання оптично активних форм, наприклад, шляхом розділення рацемічних форм або шляхом синтезу з оптично активних вихідних речовин. При необхідності, розділення рацемічного матеріалу можна здійснити методами, відомими в даній галузі. У сполуках, розкритих у даному винаході, також можуть міститися різні геометричні ізомери олефінів, подвійних зв'язків $C=N$, і т.д., і всі такі стабільні ізомери підпадають під обсяг даного винаходу. Описані цис- і транс-геометричні ізомери сполук згідно із даним винаходом й вони можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді окремих ізомерних форм. Маються на увазі всі хіральні, діастереомерні, рацемічні форми й всі геометричні ізомерні форми, якщо спеціально не вказана специфічна стереохімія або ізомерна форма.

Якщо показано, що зв'язок замісника перетинається зі зв'язком, який з'єднує два атоми в кільці, то такий замісник може бути зв'язаний з будь-яким атомом у кільці. Якщо наведений замісник без вказівки атома, за допомогою якого такий замісник зв'язаний зі сполукою вказаної формули, то такий замісник може бути приєднаний за допомогою будь-якого свого атома. Допускаються комбінації замісників й/або їх модифікації, якщо такі

комбінації приводять до одержання стабільних сполук.

Якщо коло наведене в межах кільцевої системи, то це вказує на те, що кільцева система є ароматичною.

Як використовується в даному винаході, вираження "захисна група" означає тимчасових замісників, які захищають потенційно реакційноздатну функціональну групу від небажаних хімічних перетворень. Прикладами таких захисних груп є ефіри карбонових кислот, силільні ефіри спиртів, і ацеталі й кеталі альдегідів і кетонів відповідно. Приклади захисних груп, які використовують у хімії, наведені в огляді [Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3-е вид.; Wiley: Нью-Йорк, 1999].

Як використовується в даному винаході, "фармацевтично прийнятний" використовується в описі по відношенню до тих сполук, матеріалів, композицій та/або дозованих форм, які в обсязі необхідного медичного втручання придатні для застосування для контакту із тканинами людини або тварини без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції-відповіді або інших порушень або ускладнень, порівнянних із прийнятним співвідношенням користь/ризик.

Як використовується в даному винаході, "фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних розкритих сполук, у яких вихідна сполука модифікована кислотою або основою для одержання її солей. Прикладами фармацевтично прийнятних солей є, але не обмежуючись тільки ними, солі мінеральних або органічних кислот лужних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; і т.д. Фармацевтично прийнятні солі включають стандартні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі, утворені вихідною сполукою й, наприклад, нетоксичними неорганічними або органічними кислотами. Прикладами таких загальноприйнятих нетоксичних солей є солі, які є похідними таких неорганічних кислот, як соляна, бромистоводнева, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна кислота й т.д.; і солі, утворені з органічними кислотами, такими як оцтова, пропіонова, янтарна, гліколева, стеаринова, молочна, малеїнова, винна, лимонна, аскорбінова, пальмітинова, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глютамінова, бензойна, саліцилова, сульфанілова, 2-ацетоксибензойна, фумарова, толуолсульфонова, метансульфонова, етандисульфонова, щавлева, ізетіонова кислота й т.д.

Фармацевтично прийнятні солі згідно із даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, який містить кислотну або лужну частину, за допомогою звичайних хімічних методів. Звичайно такі солі можуть бути отримані шляхом взаємодії вільно-кислотних або вільно-основних форм цих сполук зі стехіометричною кількістю підходящої основи або кислоти у воді або в органічному розчиннику, або в суміші двох розчинників; як правило, переважними є неводне середовище, така як простий ефір, етилацетат, етанол, ізопропанол або ацетонітрил. Перелік прийнятних солей можна знайти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17-е вид., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985,

с.1418, що включена в даний винахід як посилання.

"Проліки" включають будь-які ковалентно зв'язані носії, які вивільняють активний вихідний лікарський засіб відповідно до формули (I) в умовах *in vivo*, коли такі проліки вводяться ссавцеві. Проліки сполук формули (I) одержують шляхом модифікації функціональних груп, які містяться в сполуці, таким чином, що модифікації розщеплюються, або стандартним чином або в умовах *in vivo*, до вихідної сполуки. Проліки включають сполуки формули (I), у яких гідрокси, аміно або сульфгідрильна група зв'язана з будь-якою групою таким чином, що при введенні ссавцеві проліки або сполуки формули (I) розщеплюється з утворенням вільної гідроксильної, вільної аміно або вільної сульфгідрильної групи, відповідно. Прикладами проліків є, але не обмежуючись тільки ними, ацетатні, форміатні й бензоатні похідні спиртовим й амінових функціональних груп у сполуки формули (I), і подібні.

"Стабільна сполука" й "стабільна структура" означає, що вказана сполука є досить стійкою для витримування виділення в підходящому ступені чистоти з реакційної суміші й перетворення в ефективний терапевтичний засіб.

Протипухлинне лікування, описане у винаході, може застосовуватися у вигляді монотерапії, або, додатково до сполуки за винаходом, можна також застосовувати звичайні хірургічні методи й/або радіотерапію й/або хіміотерапію. Така хіміотерапія може включати один або декілька наступних класів протипухлинних засобів:

(i) антипроліферативні/протипухлинні лікарські засоби і їх комбінації, які застосовуються в онкології, такі як алкілувальні засоби або платинати (наприклад, цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин, циклофосфамід, азотний іприт, мельфалан, хлорамбуцил, бусульфан і нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, гемцитабін і флударабін, а також антифолати, такі як фторпірімідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, ралтитрексед, метотрексат, арабінозид цитозину й гідроксисечовина); протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиноміцин і митраміцин); антимітотичні засоби (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкрисдин, вінбластин, віндезин і вінорелбін і таксоїди, такі як таксол і таксотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі етопозид і теніпозид, амсакрин, топотекан, іринотекан і камптотецин);

(ii) цитостатичні засоби, такі як антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), інгібітори рецептора естрогену (наприклад, фульвестрант); антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол й ексеместан) і інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) засоби, які інгібують інвазію злоякісних клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі

як маримастат, і інгібітори функції рецептора урокіназного активатора плазміногену);

(iv) інгібітори дії фактора росту, наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора росту, антитіла до рецептора фактора росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло трастузумаб [Herceptin™] й анти-erbB1 антитіло цетуксимаб [C225]), інгібітори фарнезилтрансферази, інгібітори тирозинкінази й інгібітори серин/треонін кінази, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту епідермісу (наприклад, інгібітори EGFR сімейства тирозинкінази, такі як

N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін(гефітініб), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства фактора росту похідних тромбоцитів й, наприклад, інгібітори сімейства фактора росту гепатоцитів;

(v) антіангіогенні речовини, такі як ті, які інгібують дію фактора росту ендотелію судин, (наприклад, антитіло до фактора росту клітин ендотелію судин бевацизумаб [Avastin™], сполуки, які описані в міжнародних заявках на патент WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 й WO 98/13354) і сполуки, які діють за іншим механізмом (наприклад, ліномід, інгібітори дії інтегрину $\alpha\text{v}\beta 3$ й ангіостатин);

(vi) речовини, які пошкоджують судини, такі як комбретастатин A4 і сполуки, описані в міжнародних заявках на патент WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 й WO 02/08213;

(vii) антисмислова терапія, наприклад, така, яка спрямована на перераховані вище мішені, така як ISIS 2503, антисмислова терапія на основі гена gas;

(viii) способи генної терапії, включаючи, наприклад, способи заміни аберантних генів, такі як способи аберації p53 або аберації BRCA1 або BRCA2, GDEPT (пролікарська терапія, спрямована на ген ферменту), способи з використанням деамінази цитозину, тимідинкінази або бактеріальної нітроредуктази й способи підвищення стійкості пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія резистентності до багатьох лікарських засобів; і

(ix) способи імунотерапії, включаючи, наприклад, способи підвищення імуногенності пухлинних клітин пацієнта в умовах *ex vivo* й *in vivo*, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції колоній гранулоцитів-макрофагів, способи зниження активності Т-клітин, способи з використанням трансфетованих імунних клітин, таких як цитокін-трансфетовані дендритні клітини, способи з використанням цитокін-трансфетованих ліній пухлинних клітин і способи з використанням анти-ідіотипічних антитіл.

Таке комбіноване лікування може здійснюватися шляхом одночасного, послідовного або окремого введення окремих компонентів для лікування. Такі комбіновані продукти можуть містити сполуки згідно із даним винаходом в межах застосовуваних доз, описаних раніше в даному винаході, і іншу

фармацевтично активну речовину в межах її застосовуваних доз.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть вводитися перорально, парентерально, трансбуккально, вагінально, ректально, інгаляційно, шляхом вдихання, під'язиково, внутрішньом'язово, підшкірно, місцево, інтраназально, внутрішньоочеревинно, інтраторакально, внутрішньовенно, епідурально, внутрішньооболонково, у шлуночки головного мозку й внутрішньосуглобово.

Дозування буде залежати від шляху введення, тяжкості захворювання, віку й ваги пацієнта, і інших факторів, які звичайно враховуються лікарем при визначенні індивідуальної схеми лікування й дозувань, які є найбільш підходящими для конкретного пацієнта.

Ефективна кількість сполуки згідно із даним винаходом для застосування для лікування інфекції представляє собою кількість, достатню для симптоматичного ослаблення в теплокровної тварини, переважно в людини, симптомів інфекції, сповільнення прогресування інфекції або для зменшення ризику погіршення в пацієнтів із симптомами інфекції.

Для приготування фармацевтичних композицій зі сполук згідно із даним винаходом можуть застосовуватися тверді або рідкі, інертні, фармацевтично прийнятні носії. Тверді форми препаратів включають порошки, таблетки, дисперговані гранули, капсули, крохмальні облатки й супозиторії.

Твердий носій може включати одну або декілька речовин, які також можуть діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, змашувальні речовини, суспендуючі речовини, сполучні або диспергуючі речовини для таблеток, також вони можуть являти собою інкапсулюючу речовину.

У порошках носій представляє собою тонкоподрібнену тверду речовину, яка змішана з тонкоподрібненим активним компонентом. У таблетках активний компонент змішаний з носієм, який має необхідні сполучні властивості в підходящих співвідношеннях і таблетований у таблетки бажаної форми й розміру.

Для приготування композицій у вигляді супозиторіїв спочатку розплавляють низькоплавкий віск, такий як суміш гліцеридів жирних кислот і олію какао, і потім у ньому диспергують, наприклад, шляхом перемішування, активний компонент. Після цього розплавлену гомогенну суміш розливають у звичайні форми необхідного розміру й залишають для охолодження й затвердіння.

Підходящі носії включають карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, лактозу, цукор, пектин, декстрин, крохмаль, трагакант, метилцелюлозу, натрійкарбоксиметилцелюлозу, низькоплавкий віск, масло какао й т.д.

Деякі сполуки згідно із даним винаходом здатні утворювати солі з різними неорганічними й органічними кислотами й основами й такі солі також підпадають під обсяг даного винаходу. Прикладами таких кислото-адитивних солей є ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бікарбонат, бісульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, холін, цитрат, циклогексилсульфамат, діетилендіамін, етансульфонат, фумарат, глутамат, гліколат, гемісульфат, 2-

гідроксietилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, гідроксималеат, лактат, манат, малеат, метансульфонат, меглумін, 2-нафталінсульфонат, нітрат, оксалат, памоат, персульфат, фенілацетат, фосфат, дифосфат, пікрат, півалат, пропіонат, хінат, саліцилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанілат, сульфат, тартрат, тозилат (и-толуолсульфонат), трифторацетат й ундеканат. Основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію, літію й калію, солі лужноземельних металів, такі як солі алюмінію, кальцію й магнію, солі з органічними основами, такі як солі дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин, орнітин і т.д. Також лужні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані з такими речовинами, як: нижчі алкілгалогеніди, такі як метил, етил, пропіл і бутил галогеніди; діалкілсульфати, такі як диметил, діетил, дибутил; діамил сульфати; довголанцюгові галогеніди, такі як децил, лаурил, міристил і стеарил галогеніди; аралкіл галогеніди, такі як бензилбромід й інших. Переважними є нетоксичні фізіологічно прийнятні солі, однак інші солі також є придатними, наприклад, для виділення або очищення продукту.

Солі можуть утворюватися звичайними способами, такими як взаємодія продукту у вигляді вільної основи з одним або декількома еквівалентами підходящої кислоти в розчиннику або середовищі, у якому розчиняється сіль, або в розчиннику, такому як вода, який віддається у вакуумі, або шляхом ліофілізації або обміну аніонів існуючої солі на інший аніон на підходящої іонообмінної смоли.

Для застосування сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль для терапевтичного застосування (включаючи профілактичне лікування) у ссавців, включаючи людини, звичайно готують відповідно до загальноприйнятих фармацевтичних методів у вигляді фармацевтичної композиції

Фармацевтична композиція відповідно до даного винаходу, крім сполук за винаходом, також може включати або спільно вводиться (одночасно або послідовно) з одним або декількома фармакологічними засобами, які корисні для лікування одного або більше хворобливих станів, вказаних у даному винаході.

Термін "композиція" включає лікарський засіб, який містить активний компонент або фармацевтично прийнятну сіль із фармацевтично прийнятим носієм. Зокрема, згідно із даним винаходом, лікарські засоби можуть бути приготовлені у вигляді відомих у даній галузі форм, таких як, наприклад, таблетки, капсули, водні або масляні розчини, суспензії, емульсії, креми, мазі, гелі, назальні спреї, супозиторії, тонкоподрібнені порошки або аерозолі або розпилювачі для інгаляції, і для парентерального застосування (включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове введення або інфузію) стерильні водні або масляні розчини або суспензії або стерильні емульсії.

Композиції у вигляді рідких форм включають розчини, суспензії й емульсії. Як приклади рідких лікарських препаратів для парентерального вве-

дення можуть бути згадані стерильні водні або водно-пропіленгліколеві розчини активних сполук. Рідкі композиції також можуть бути приготовлені в розчині у вигляді водного поліетиленгліколевого розчину. Водні розчини для перорального введення можуть бути приготовлені шляхом розчинення активного компонента у воді й додавання підходящих барвників, ароматизаторів, стабілізаторів і загусників, якщо це є бажаним. Водні суспензії для перорального застосування можуть бути отримані шляхом диспергування тонкоподрібненого активного компонента у воді разом із в'язкою речовиною, таким як природні синтетичні смоли, гуми, метилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза й інші суспензуючі засоби, відомі для приготування лікарських засобів.

Фармацевтичні композиції можуть знаходитися у вигляді одиної дози форми. У такій формі композиція розділена на стандартні дози, які містять підходящі кількості активного компонента. Форма у вигляді стандартної дози може знаходитися у вигляді упакованого препарату, упаковки, яка містить дискретні кількості препаратів, наприклад, упакованих таблеток, капсул або порошків у флаконах або в ампулах. Форма у вигляді стандартної дози також сама може бути капсулою, крохмальною облаткою або таблеткою, або може представляти підходящу кількість кожної із цих упакованих форм.

Сполуки формули (I) проявляють інгібуючу активність по відношенню до кінази контрольної точки в умовах *in vitro*. Показано, що інгібітори кінази контрольної точки дозволяють клітинам невідповідним чином входити в метафазу мітозу, що приводить до апоптозу ефektorних клітин, і таким чином, до антипроліферативної дії. Таким чином, вважають, що сполуки формули (I), а також їх фармацевтично прийнятні солі можуть застосовуватися для лікування пухлинних захворювань, як описано вище. Крім того, також вважають, що сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі є придатними для лікування інших проліферативних захворювань. Вважають, що сполуки формули (I) будуть найбільш ефективними при застосуванні в комбінації з різними засобами, які пошкоджують ДНК, але вони також можуть застосовуватися у вигляді окремого засобу.

В цілому, було встановлено, що сполуки формули (I) в одному або обох аналізах, описаних нижче, проявляють активність при значенні IC_{50} або EC_{50} 100 мікромоль або менше. Наприклад, сполука із прикладу 263 має значення IC_{50} 0,12 нМ, а сполука із прикладу 97 має значення IC_{50} 0,14 нМ.

Дослідження кінази контрольної точки 1: У цьому дослідженні визначали інгібування сполуками кінази CHK1 в умовах *in vitro*. Домен кінази експресували в бакуловірусі й очищали за допомогою мітки GST. Після цього очищений білок і біотинілований пептидний субстрат (Cdc25C) використовували в автоматизованому дослідженні сцинтиляційної подібності (SPA) на 384 лунки. Більш докладно, змішували пептид, фермент і реакційний буфер і відбирали аліквоти в планшет на 384 лунки, який містить серійні розведення сполук і контролі. Потім для ініціації реакції додавали холодний і гарячий АТФ. Через дві години утворю-

валися краплі суспензії SPA і для зупинки реакції й захоплення біотинілованого пептиду додавали CsC12 й EDTA. Після цього планшети аналізували в Topcount. Отримані дані аналізували й визначали значення IC_{50} для конкретних сполук.

Дослідження скасування: У цьому дослідженні на клітинах визначали здатність інгібіторів CHK1 скасовувати контрольну точку G2/M при індукованих ушкодженнях ДНК. У дослідженні на клітинах тестували сполуки, активні по відношенню до ферменту (<2 мкМ). Коротко, клітини HT29 (лінія клітин раку ободової кишки, з нефункціонуючим p53) висівали на 96-ти лункові планшети в день 1. Наступного дня клітини обробляли камптотецином протягом 2 годин для індукування ушкодження ДНК. Через 2 години камптотецин видаляли й клітини обробляли протягом додаткових 18 годин тестованою сполукою й нокодазолом, руйнівником веретена, що є пасткою для тих клітин у мітозі, у яких була скасована контрольна точка. Після цього клітини фіксували у формальдегіді, фарбували в присутності фосфостону H3, який є специфічним маркером мітозу, і мітили за допомогою барвника Hoechst, таким чином, щоб можна було визначити кількість клітин. Планшети сканували на Array Scan (Cellomics), використовуючи протокол для визначення мітотичного індексу. Як позитивний контроль скасування, використовували 4 мМ кофеїн. Сполуки досліджували в 12-ти точках відповідної реакції залежно від дози в трьох повторях. Дані аналізували й визначали значення EC_{50} для конкретних сполук.

Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути отримані різними способами органічного синтезу, які добре відомі фахівцям в даній галузі. Сполуки згідно із даним винаходом можуть бути синтезовані за допомогою способів, описаних нижче, а також за допомогою відомих способів синтезу в органічній хімії, або їх модифікацій, що є очевидним для фахівця в даній галузі. Такі способи включають, але не обмежуються тільки ними, способи, описані нижче. Всі процитовані посилання в описі повністю включені в даний винахід як посилання.

Нові сполуки відповідно до даного винаходу можуть бути отримані за допомогою реакцій і методик, описаних у даному описі. Реакції здійснювали в розчинниках, які є підходящими для застосовуваних реагентів і матеріалів, і ці реакції є прийнятними для здійснення перетворень. Також слід врахувати, що при описі способів синтезу, наведених нижче, всі запропоновані умови реакцій, включаючи вибір розчинника, середовище реакції, температуру реакції, тривалість досліду й методик обробки, вибирали з умов, які є стандартними для даної реакції, що легко може бути здійснено фахівцем у даній галузі. Також для фахівця в галузі органічного синтезу є очевидним, що функціональні групи, яка знаходиться у різних положеннях у молекулі, повинні бути сумісними із запропонованими реагентами й реакціями. Такі обмеження для замісників, які несумісні з умовами реакцій, легко можуть бути визначені фахівцем у даній галузі, і при цьому повинні використовуватися альтернативні методи.

Вихідні речовини, які використовуються в прикладах, наведених нижче, є комерційно доступними або легко можуть бути отримані за допомогою стандартних методів з відомих речовин. Зокрема, нижчеподані реакції є необмежуючою ілюстрацією одержання деяких вихідних речовин і прикладами їх використання в даному винаході.

Загальні методики синтезу сполук відповідно до винаходу є наступними:

Сполуки формули (I) можуть бути синтезовані за допомогою загальних схем синтезу, описаних

нижче на схемах 1-13. Перший загальний спосіб синтезу наведений на схемах 1 й 1a, використовуючи утворення амідів за Вайнребом шляхом взаємодії трихлорацетил-захищеної або вільної сечовини (отриманої шляхом взаємодії захищеної сечовини з аміаком у метанолі) з аміноалюмінатним металоорганічним комплексом. Сечовина також може бути утворена за одну стадію шляхом взаємодії незахищеного аміну із хлорсульфоніл ізоціанатом.

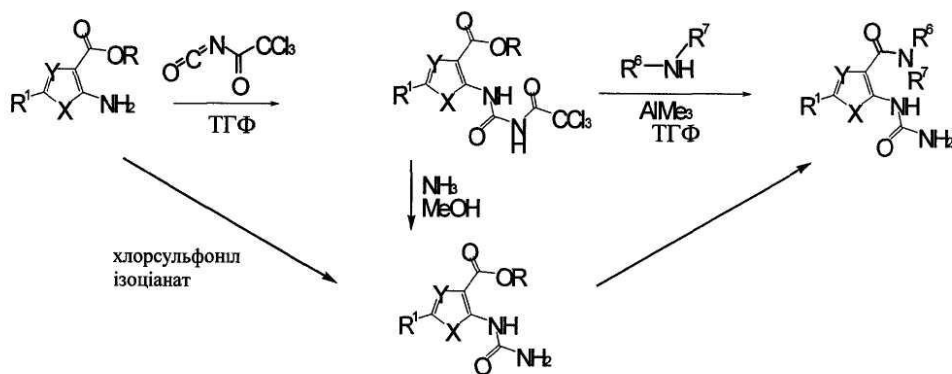


Схема 1

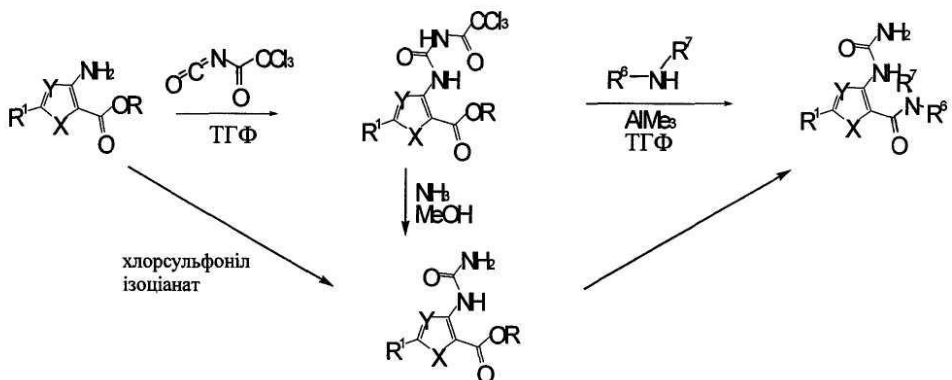


Схема 1a

У випадку сполук формули (I), у яких R^3 представляє собою $NHC(O)NHR^4$; R^2 представляє собою $C(=O)R^6R^7$; і $X=S$; де схема 1) вихідні речовини або одержують із комерційно доступних джерел або одержують шляхом реакції Гевальда ціаноацетатів з різними бензальдегідами й елементар-

ною сіркою в лужних умовах, показаних на схемі 2 нижче. Якщо відповідні альдегіди не є комерційно доступними, то вони можуть бути синтезовані шляхом DIBAL відновлення легко доступних складних ефірів.

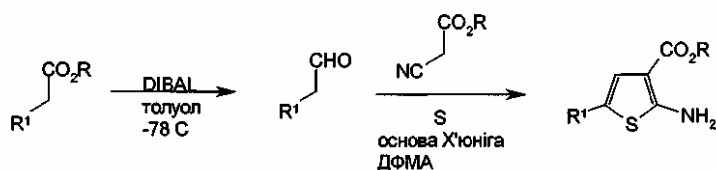


Схема 2

У випадку сполук формули (I), у яких (R^2 представляє собою NHC(O)NHR^4 ; R^3 представляє собою $\text{C(=O)R}^6\text{R}^7$; і $X=\text{S}$;) де 3-амінотіофеновий складний ефір (схема 1а) одержують із комерційно доступних джерел або одержують за допомогою

синтезу, наведеного нижче на схемі 3. При взаємодії ДМФА й POCl_3 і гідроксиламіну одержують акрилонітрил, який циклізують до вищевказаного 3-амінотіофенового складного ефіру шляхом взаємодії з тіогліколятом.

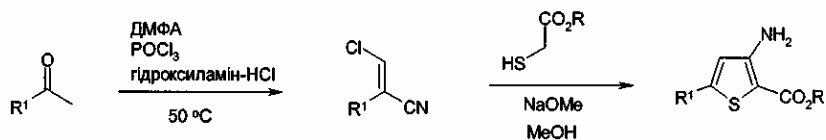


Схема 3

У випадку, якщо ($X=\text{S}$, $Y=\text{N}$) або ($X=\text{O}$, $Y=\text{N}$), то складні аміноєфіри можуть бути отримані за допомогою тристадійної послідовності реакції, наведеної нижче (схема 4), здійснюючи відновне видалення води з комерційно доступного оксиму, з

наступним ацилюванням і завершальною циклізацією до 2-аміно-оксазолу шляхом взаємодії нітрилу з HCl у діоксані до відповідного 2-аміно-тіазолу, використовуючи реагент Лавесона.

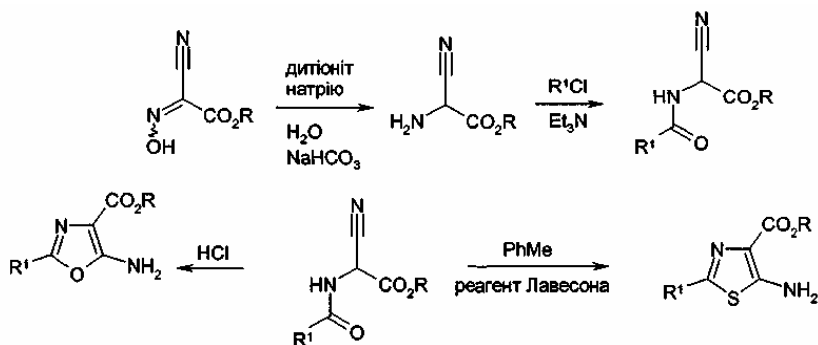


Схема 4

Альтернативний метод одержання сполук формули (I) описаний на схемі 5 або 5а. У цьому загальному шляху синтезу використовується той же самий вихідний складний аміноєфір зі схеми 1 або 1а. Утворення амідного зв'язку здійснюється шляхом взаємодії відповідних карбонових кислот (отриманих шляхом гідролізу складного ефіру в дефлегмованому концентрованому гідроксиді натрію в метанолі) з різними амінами. Для здійснення цього перетворення можна використовувати

різні реагенти сполучення, включаючи EDCl , DIC , BOP й HATU у стандартних умовах сполучення, які добре відомі фахівцям в області органічного синтезу. Потім здійснюють одержання кінцевої первинної сечовини за допомогою простої двостадійної реакції із трихлорацетилозоціанатом з наступним розщепленням в аміаку у метанолі. Сечовина також може утворюватися за одну стадію шляхом взаємодії аміну хлорсульфоніл ізоціанатом.

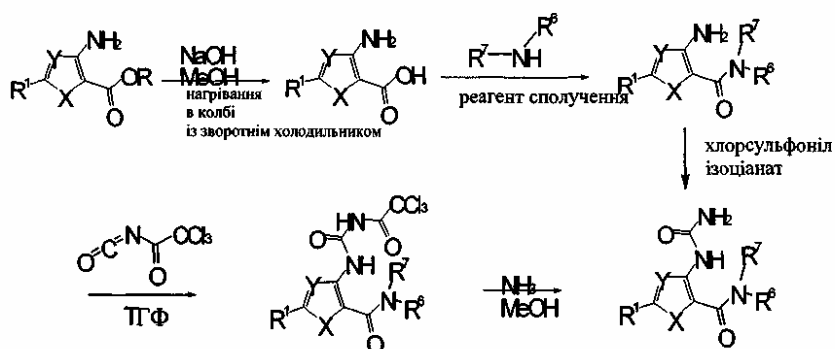
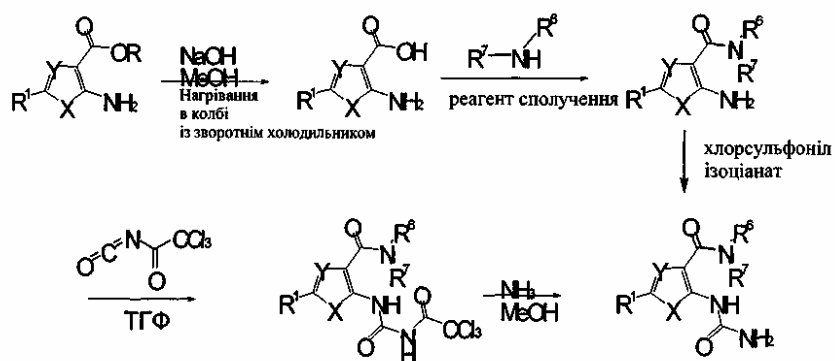
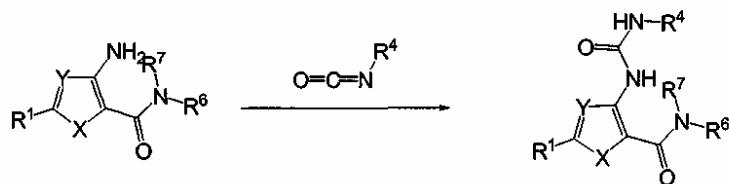
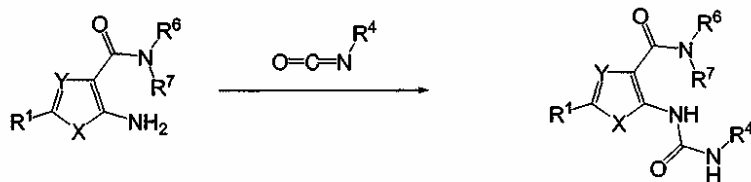


Схема 5а
Як показано на нижчеподаних схемах 6-9 й 6а-9а, як звичайна проміжна сполука можуть використовуватися аміноаміди в схемі 5 або 5 а для утво-

рення різних заміщених сечовин й N-заміщених гуанідинієв. Взаємодії ізоціанатів, ацилів або карбонілдімідазолів й амінів приводить до утворення різних заміщених сечовин.



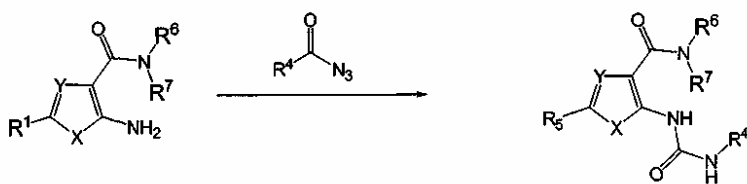


Схема 7

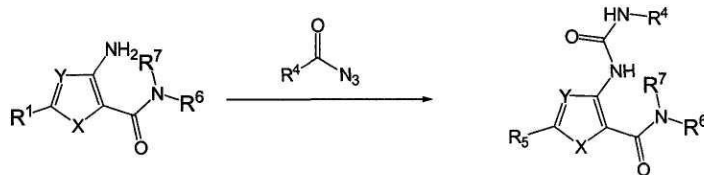


Схема 7a

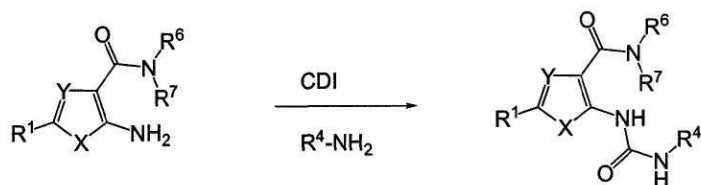


Схема 8

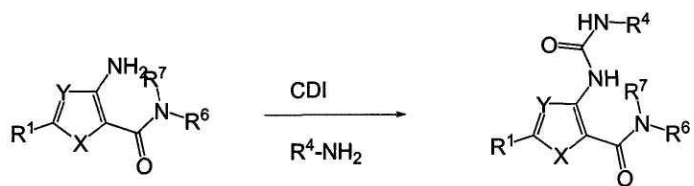


Схема 8a

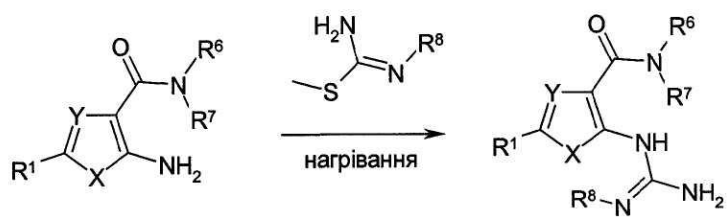


Схема 9



Схема 9a

Додатковий загальний спосіб, який забезпечується даним винаходом, передбачає конструювання загальних сполук формули (I). Спосіб з використанням сполучення Сузукі 5-бромгетероциклічної проміжної сполуки як ключового перетворення, наведений на схемі 10 і схемі 10a. Комерційно доступні складні аміноєфіри захищають як трихлорацетилсечовини, з наступним селективним бромуванням у 5-му положенні бромом в оцтовій кислоті або N-бромсукцинімідом. Видалення захисної групи з аміаком у метанолі з наступним амідуванням за Вайнребом приводить до поліпшеного бромгетероциклічного проміжного

продукту. Потім застосовуються стандартні умови реакції Сузукі для остаточного одержання цільових сполук. Воронові кислоти, якщо вони не є комерційно доступними, синтезують за допомогою звичайних способів. Стадії амідування за Вайнребом й сполучення Сузукі можуть бути здійснені в почерговому порядку, як показано на схемі 10 або 10a. На завершення, складний бромовий ефір і бромсечовину обидва використовуються як субстрат в інших Pd-опосередкованих перетвореннях, таких як сполучення Стила з оловоорганічними реагентами й реакції Сомагаширі з алкінами, для одержання сполук формули (I).

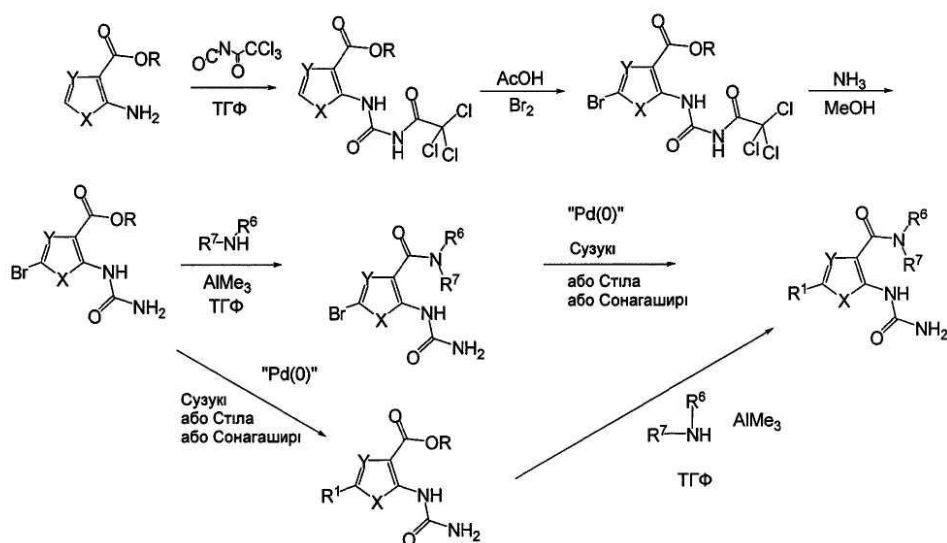


Схема 10

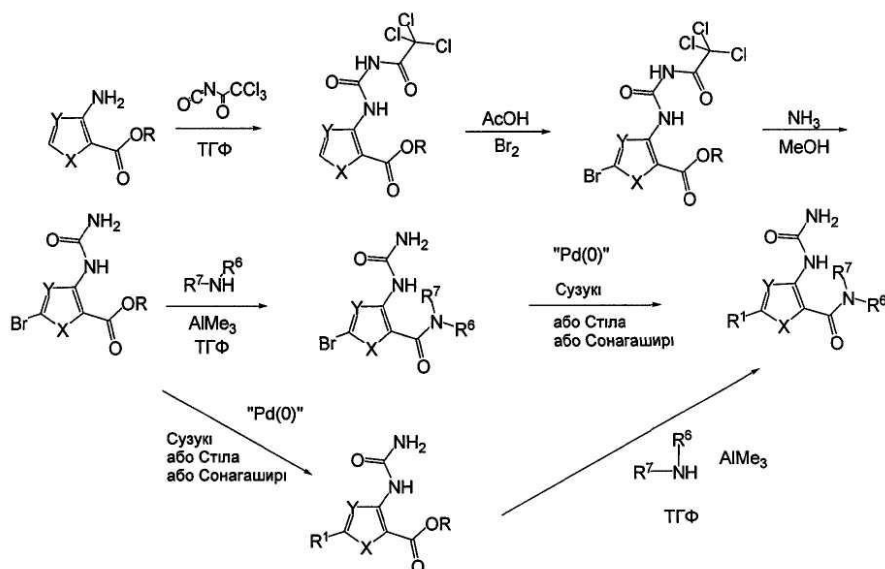
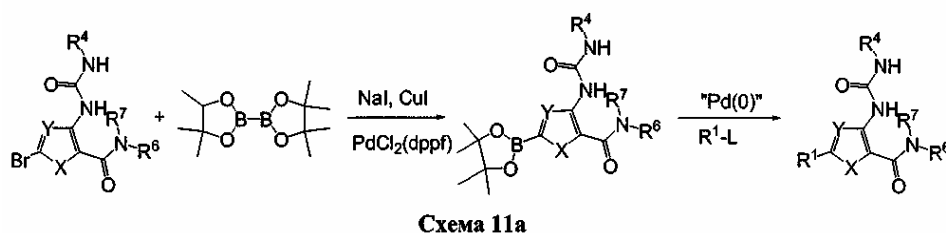
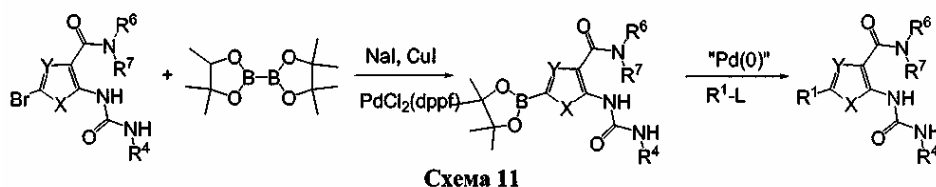


Схема 10a

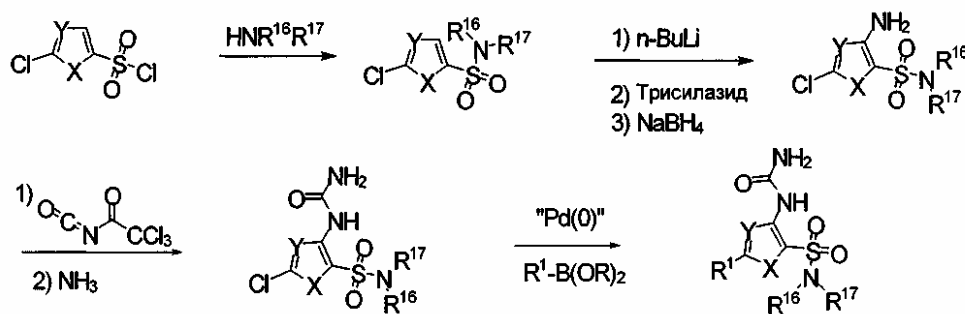
Інший спосіб одержання сполук формули (I) передбачає "зворотнє" сполучення Сузукі, як показано на схемі 11 або 11а. Спочатку одержують боронатний складноєфірний гетероциклічний каркас шляхом Pd-опосередкованого перетворення бромуреїдоаміду (схема 10 або 10а), який передбачає утворення *in situ* йодиду з наступним боронуванням. Цю проміжну сполуку можна піддавати

сполученню з арилгалогенідами або іншими реагентами, у яких L представляє собою групу, яку витісняють, у стандартних умовах Pd сполучення. Даний винахід дозволяє синтезувати сполуки формули (I), для яких відповідні арилборонові кислоти або складні ефіри не є легко доступними, для передостаннього перетворення, показаного на схемі 10 або 10а.



Сульфонамідні сполуки формули (I) можуть утворюватися за допомогою наступної загальної методики, наведеної на схемі 12 нижче. При утворенні сульфонаміду шляхом взаємодії необхідного аміну з комерційно доступними сульфонілхлоридами з подальшим селективним депротонуванням, наступним азидуванням і відновленням одержують

проміжну аміноссульфонамідну сполуку. При вищеописаній взаємодії із трихлорацетилізоціанатом й аміаком до одержання первинної сечовини з наступним Pd-опосередкованим сполученням Сузукі одержують необхідні цільові молекули сульфонамідсечовини.



Заміщення, суміжного з X з гетероатомом азоту ($R^1=NR^{11}R^{12}$), можна досягти за допомогою методики, наведеної на схемі 13 або 13а. Цю реакцію можна завершувати нагріванням бромуреїдоаміду (схема 10 або 10а) з необхідним аміном.



Схема 13

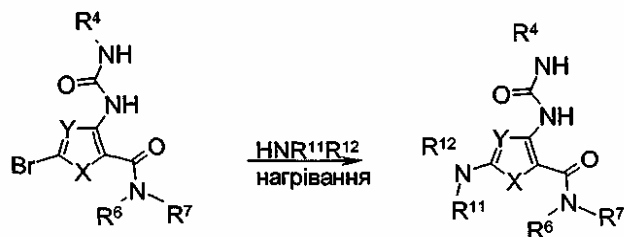
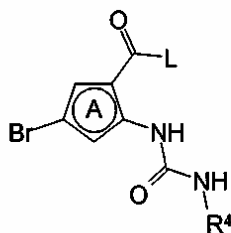


Схема 13а

Якщо сполука, отримана за допомогою кожного з вищеписаних способів синтезу або схем 1-13 (і 1a-13a) має захисну групу, яка знаходиться в будь-якій іншій частині молекули, то можна використовувати стандартні способи синтезу для видалення й зняття захисту з одержанням кінцевих сполук. У загальному способі, використовуваному для зняття захисту трет-бутоксикарбонілкарбамату з одержанням вільного амінопродукту, застосовують сильні безводні кислоти, такі як HCl або ТФК. Це забезпечує одержання продуктів формули (I) у вигляді відповідної солі: гідрохлориду або трифторацетату. Розщеплення простих метилових ефірів до фенолів або складних ефірів до кислот здійснюють шляхом взаємодії кислоти Л'юїса трибромиду бору (BBr₃) у метиленхлориді. Розщеплення бензилоксикарбонілкарбаматів або бензилових спиртів здійснюють шляхом каталітичної гідрогенізації або використовуючи кислоти Л'юїса, такі як BBr₃. Вищеписані способи добре відомі в галузі органічного синтезу.

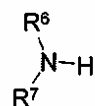
У додатковому варіанті здійснення даного винаходу забезпечується спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, який включає:

а. взаємодію сполуки формули (III), у якій А представляє собою тієніл й L представляє собою групу, яку витісняють, таку як -OR, -CO₂алкіл або галоген, де R представляє собою вуглеводневий радикал

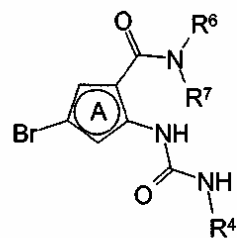


(III)

з аміном формули (IV); одержуючи сполуку формули (V)



(IV)



(V);

б. взаємодію сполуки формули (V) з бороною кислотою або складним ефіром з утворенням сполуки формули (I); і

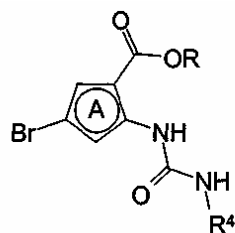
в. необов'язково

i) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I); і/або

ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

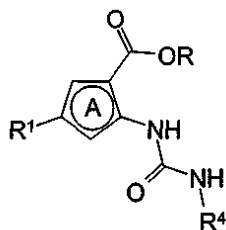
В подальшому варіанті здійснення, даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, який включає:

а. взаємодію сполуки формули (VII), у якій А представляє собою тієніл й R представляє собою вуглеводневий радикал;



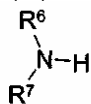
(VII)

з бороною кислотою або складним ефіром з утворенням сполуки формули (VIII):



(VIII)

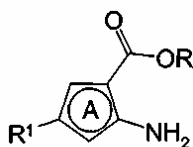
б. взаємодію сполуки формули (VIII) з аміном формули (IV)



(IV)

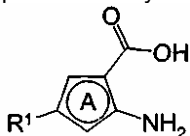
з утворенням сполуки формули (I); і
в. необов'язково,
і) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I), включаючи видалення будь-яких захисних груп; і/або
ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

В подальшому варіанті здійснення винаходу, даний винахід забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, який включає: а. взаємодію сполуки формули (IX), у якій А представляє собою тініл й R представляє собою вуглеводневий радикал;



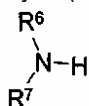
(IX)

з концентрованою гідроксидною основою з утворенням сполуки формули (X);



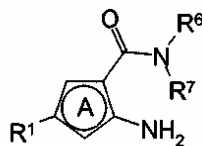
(X)

б. взаємодію сполуки формули (X) з аміном формули (IV)



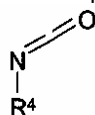
(IV)

з утворенням сполуки формули (XI)



(XI)

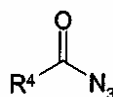
в. взаємодію сполуки формули (XI) зі сполукою, вибраною зі сполук формул (XII), (XIII) і карбонілюючим реагентом або (XIV);



(XII)



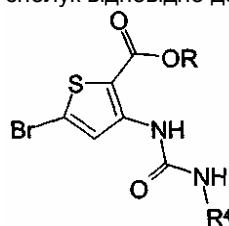
(XIII)



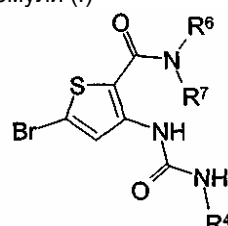
(XIV)

з утворенням сполуки формули (I); і
г. необов'язково,
і) перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I), включаючи видалення будь-яких захисних груп; і/або
ii) утворення її фармацевтично прийнятної солі.

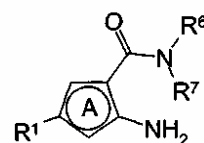
У додатковому варіанті здійснення, даний винахід стосується сполук формули (XV), (XVI) і (XI), придатним як проміжні сполуки для одержання сполук відповідно до формули (I)



(XV)



(XVI)



(XI)

де R¹ представляє собою арил й R⁴, R⁶ й R⁷ мають значення, вказані для формули (I), А представляє собою тінільне кільце й R представляє собою вуглеводневий радикал і за умови, що сполука формули (XI) не представляє собою [(1R,2R)-2-(2,4-дифтор-феніл)-2-гідрокси-1-метил-3-

[1,2,4]триазол-1-іл-пропіл]-амід 3-аміно-5-(4-хлор-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти.

В подальшому варіанті здійснення, даний винахід стосується застосування сполук формул (XV), (XVI), (XI), або фармацевтично прийнятних солей або попередника, здатного до гідролізу в умовах *in vivo*, для одержання сполук формули (I). Дальші винахід описаний з посиланням на наступні приклади, що ілюструють, у яких, якщо спеціально не вказано інакше:

(i) температура наведена в градусах Цельсія (°C); дії здійснювали при кімнатній температурі або при температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в інтервалі 18-25°C;

(ii) органічні розчини висушували над безводним сульфатом натрію; випаровування органічного розчинника здійснювали на роторному випарнику при зниженому тиску (4,5-30мм.рт.ст.) при температурі бані аж до 60°C;

(iii) хроматографію здійснювали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі; тонкошарову хроматографію (ТПХ) здійснювали на силікагелевих пластинках;

(iv) як правило, перебіг реакції відслідковували за допомогою ТШХ або рідинної хроматографії/мас-спектроскопії (РХ/МС) і час реакції наведений тільки з метою ілюстрації;

(v) структуру кінцевих продуктів підтверджували за допомогою спектра протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР) і/або мас-спектральних даних;

(vi) виходи представлені тільки з метою ілюстрації й необов'язково, що їх можна одержати при ретельному здійсненні способу; приготування повторюють, якщо необхідна додаткова кількість речовини;

(vii) дані ЯМР, якщо вони наведені, представлені у вигляді дельта-значень основних визначальних протонів, вказаних у вигляді част. на млн (част. на млн) відносно тетраметилсилану (ТМС) як внутрішній стандарт, певних при 300МГц в d_6 -ДМСО, якщо спеціально не вказано інакше;

(viii) хімічні символи мають звичайні значення;

(ix) співвідношення розчинників наведено у вигляді об'ємних значень (об./об.);

(x) Сегнетова сіль представляє собою виннокислий калій-натрій;

(xi) основа Х'юніга представляє собою діізопропілетиламін (DIEA);

(xii) очищення сполук здійснювали за допомогою однієї або декількох наступних методик:

а) флеш-хроматографія на звичайному силікагелі;

б) флеш-хроматографія на силікагелі, використовуючи розділову систему Isco Combiflash®: флеш-колонка зі звичайною фазою RediSep, швидкість потоку 30-40мл/хв;

в) флеш-хроматографія на силікагелі, використовуючи розділову систему Biotage®;

г) розділова система Gilson для напівпрепаративної ВЕЖХ: колонка YMC pack ODS-AQ, 100×20мм, розмір 5мм×12мм, розчинники: вода (0,1% трифтороцтова кислота) і ацетонітрил (0,1% трифтороцтова кислота), прогін 20хв; і

(xvi) використані наступні скорочення:

CIV концентрування у вакуумі;

ДМФА

EtOAc

простий ефір

EtOH

ТГФ

MeOH

ДХМ

ТФК

ТЕА

Приклад 1

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти

метил 2-аміно-5-фенілтіофен-3-карбоксилат.

До розчину фенілацетальдегіду (12,7мл, 100ммоль) у ДМФА (150мл) додавали ціанометил ацетат (8,9мл, 100ммоль) і сірку (3,2г, 100ммоль), потім додавали діізопропілетиламін (основа Х'юніга, 17,4мл, 100ммоль). Отримана суспензія відразу екзотермічно перетворювалася з темно-жовтої в коричневу. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш повільно додавали до води (~800мл) при перемішуванні. Утворювався не зовсім білий осад і його фільтрували після додаткового перемішування протягом 30 хвилин. Отриману тверду речовину очищали шляхом колонкової хроматографії (SiO_2 , 10-20% EtOAc/гексани), одержуючи 23,2г (100%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. 1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 7,5, br s, 2H; δ 7,45, m, 2H; δ 7,33, m, 2H; δ 7,24, s, 1H; δ 7,18, m, 1H; δ 3,73, s, 3H), РХ/МС (APCI, ES, M+H=234).

2-аміно-5-фенілтіофен-3-карбонова кислота.

До перемішаного розчину метил 2-аміно-5-фенілтіофен-3-карбоксилату (13,0г, 55,7ммоль) в MeOH (400мл) додавали бн. NaOH (200мл) і воду (100мл). Реакційну суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин або до витрачання вихідної речовини, що контролювали за допомогою ТШХ або РХ/МС. Розчин концентрували у вакуумі приблизно до половини вихідного об'єму. pH отриманої мутної суміші доводили до 3-5 шляхом обережного додавання бн. HCl (~300мл) при перемішуванні. Клейкий червоний осад фільтрували й висушували. Очищення здійснювали шляхом розтирання в порошок у киплячих гексанах. Продукт (11,5г, 94%) виділяли в очищеному вигляді шляхом фільтрування після охолодження до кімнатної температури й висушували у вакуумній сушильній шафі протягом ночі. 1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 12,0, br s, 1H; δ 7,43, m, 2H; δ 7,41, br s, 2H; δ 7,33, m, 2H; δ 7,22, s, 1H; δ 7,17, m, 1H), РХ/МС (APCI, ES, M+H=220).

трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-і-карбоксилат. (3S)-азепан-3-амін (5г, 43,8ммоль) розчиняли в 100мл безводного CH_2Cl_2 і охолоджували до -78°C при перемішуванні з перемішуваним магнітним стрижнем. В іншій колбі N-(трет-бутоксикарбонілоксифукцінімід [Boc-OSu] (9,7г, 45ммоль) розчиняли в 50мл безводного CH_2Cl_2 . До перемішаного розчину аміну додавали розчин сукциніміду протягом 10-15 хвилин, при цьому температуру реакційної суміші підтримували при -78°C при перемішуванні. Після завершення додавання, реакційної суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й потім додатково перемі-

шували протягом 4 год або до завершення реакції, що контролювали за допомогою ТШХ (нінгідрин; R_f 0,3; 0,1:1:10 NH_4OH , MeOH ; CH_2Cl_2). Реакційну суміш промивали 50 мл H_2O . Водний шар доводили до $\text{pH} > 13$ шляхом додавання 6н. NaOH й екстрагували CH_2Cl_2 (3×100 мл). Органічний шар висушували над Na_2CO_3 , фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку у вигляді в'язкого масла (5,1 г, 54%). ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 3,4, м, 2H; δ 2,89, м, 1H; δ 2,71, м, 1H; δ 2,54, м, 1H; δ 1,54, м, 3H; δ 1,34, м, 3H; δ 1,27, с, 9H; δ 1,12, м, 2H), PX/MS (APCI, ES, $\text{M}+\text{H}=215$).

трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-3-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилат.

До перемішаного розчину 2-аміно-5-фенілтіофен-3-карбонової кислоти в безводному ДМФА додавали трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат (75 мг, 0,34 ммоль), 1-гідроксибензотриазол (HOBt, 70 мг, 0,51 ммоль), EDCI (71 мг, 0,34 ммоль), і N-метилморфолін (NMM, 0,15 мл, 1 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин розводили водою й EtOAc. Органічний шар відокремлювали й відкидали. Водний шар, який залишився, екстрагували EtOAc (2x) і потім об'єднані органічні екстракти об'єднували й промивали соляним розчином. Отриманий EtOAc розчин висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину. Очищення здійснювали шляхом колонкової хроматографії або PXCT (SiO_2 , 20-30% EtOAc/гексани), одержуючи 100 мг (71%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 7,65, с, 0,5H; δ 7,56, d, 0,5H; δ 7,55, с, 0,5H; δ 7,46, с, 2H; δ 7,44, d, 0,5H; δ 7,40, м, 2H; δ 7,34, t, 2H; δ 7,17, t, 1H; δ 4,10, м, 1H; δ 3,61, dq, 1H; δ 3,47, м, 1H; δ 3,16, м, 2H; δ 1,74, м, 3H; δ 1,56, м, 2H; δ 1,42, с, 4,5H; δ 1,38, с, 4,5H; δ 1,36, м, 1H), PX/MS (APCI, ES, $\text{M}+\text{H}=416$). $[\alpha]_D^{25} = -6,5^\circ$ (25°C, $c=5,5$, MeOH).

трет-бутил (3S)-3-[(5-феніл-2-((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-3-тієніл]карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилат. До перемішаного розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилату по краплях (120 мг, 0,29 ммоль) у безводному ТГФ (3,0 мл) при кімнатній температурі повільно додавали трихлорацетил ізоціанат (0,15 мл, 1,15 ммоль) по краплях протягом 5 хвилин. Після завершення додавання, отриманий каламутний розчин перемішували додатково протягом 1 години, після чого утворювався осад.

Необхідний продукт одержували шляхом концентрування розчинника у вакуумі. Залишок розводили MeOH і повторно концентрували й висушували у високому вакуумі. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MS (APCI, ES, $\text{M}+\text{H}=603$).

трет-бутил (3S)-3-[(2-((амінокарбоніл)аміно)-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилат. Розчин трет-бутил (3S)-3-[(5-феніл-2-((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-3-тієніл]карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилату (0,29 ммоль) у безводному MeOH (3,0 мл) обробляли розчином NH_3 в MeOH (2,0 мл, 0,3 мл, 0,58 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. При концентруванні реакційної суміші у вакуумі одержували необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини. При очищенні шляхом колонкової хроматографії (SiO_2 , 50% EtOAc/гексани) одержували необхідний продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини з гарним виходом для двох етапів перетворення (100 мг, 76%). ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 11,1, с, 1H; δ 7,99, d, 0,5H; δ 7,84, d, 0,5H; δ 7,82, с, 0,5H; δ 7,72, с, 1H; δ 7,54, м, 2H; δ 7,40, t, 2H; δ 7,25, t, 1H; δ 6,98, br s, 2H; δ 4,20, м, 0,5H; δ 4,12, м, 0,5H; δ 3,65, м, 1H; δ 3,48, м, 1H; δ 3,20, м, 3H; δ 1,76, м, 3H; δ 1,59, м, 2H; δ 1,42, s+m, 5,5H; δ 1,36, с, 4,5H), PX/MS (APCI, ES, $\text{M}+\text{H}=459$).

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти. До перемішаного розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-((амінокарбоніл)аміно)-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно)азепан-1-карбоксилату (90 мг, 0,196 ммоль) в 1,4-діоксані (4,0 мл) додавали 4,0 н. HCl в 1,4-діоксані (4,0 мл, 16 ммоль). Швидко утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Внаслідок гігроскопічної природи утвореної солі, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі й концентрували у вакуумі (2x), одержуючи й не зовсім білу тверду речовину. При перекристалізації за допомогою 2-пропанолу одержували 60 мг (80%) у вигляді гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, δ 10,9, с, 1H; δ 9,57, br s, 1H; δ 9,28, br s, 1H; δ 8,44, d, 1H; δ 8,00, с, 1H; δ 7,56, d, 2H; δ 7,39, t, 2H; δ 7,24, t, 1H; δ 7,02, br s, 2H; δ 4,37, м, 1H; δ 3,30, м, 1H; δ 3,21, м, 2H; δ 3,08, м, 1H; δ 1,99, м, 1H; δ 1,84, м, 4H; δ 1,60, м, 1H), PX/MS (APCI, ES, $\text{M}+\text{H}=359$).

Наступні приклади 2-7 одержували аналогічно до прикладу 1, використовуючи підходящі вихідні речовини. MS у таблиці представляє собою $\text{M}+\text{H}$, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
2	(Піперидин-2-ілметил)-амід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	393	1,14 - 1,61 (m, 2 H) 1,58 - 1,99 (m, 2 H) 2,66 - 2,96 (m, 2 H) 2,95 - 3,25 (m, 2 H) 3,35 (t, J=5,84 Гц, 2 H) 3,63 - 3,84 (m, 1 H) 6,54 - 6,73 (m, 1 H) 7,48 (d, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 8,10 - 8,38 (m, 1 H) 9,86 (s, 1 H)
3	(1-Аза-біцикло[2,2,2]окт-3-ил)-амід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	406	1,60 - 1,74 (m, 1 H) 1,75 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 2,90 - 3,35 (m, 4 H) 3,61 (t, J=11,49 Гц, 1 H) 4,10 - 4,45 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,40 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 8,22 (d, 1 H)
4	[(3R,4S)-4-(4-фтор-феніл)-піперидин-3-іл]-амід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	474	1,72 - 1,93 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 2 H) 4,15 - 4,37 (m, 1 H) 4,61 - 4,80 (m, 1 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 7,24 (s, 2 H) 7,53 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 7,65 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 8,07 (d, J=9,61 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H)
5	Метилловий ефір (R)-2-аміно-3-[(5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбоніл)-аміно]-пропіонової кислоти	363	2,44 (s, 2 H), 3,13 (d, 1 H), 3,28 (m, 2 H), 3,42 (m, 1 H), 3,53 (d, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 6,62 (s, 2 H), 7,40 (m, 3 H), 7,58 (d, 2 H), 8,07 (t, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H)

6	((R)-2-Аміно-3-гідрокси-пропіл)-амід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	335	2,93 (m, 1 H), 3,30 (m, 2 H), 3,39 (dd, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 6,66 (s, 2 H), 7,44 (m, 3 H), 7,64 (d, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H)
7	((S)-2-Аміно-3-гідрокси-пропіл)-амід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	335	2,96 (m, 1 H), 3,15 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 4,02 (m, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 6,58 (s, 2 H), 7,35 (m, 3 H), 7,55 (d, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H)

Приклад 8

[3-((S)-3-аміно-азепан-1-карбоніл)-5-піридин-4-іл-тіофен-2-іл]-сечовина

метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піридин-4-ілтіофен-3-карбоксилат. До суміші метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-3-карбоксилату [отриманого, як описано в прикладі 15] (0,28г, 1,0ммоль), (Ph₃P)₄ (40мг, 0,04ммоль), і 4-піридил-трибутилстаннану (0,47г, 1,2ммоль) у ДМФА (4,0мл) додавали CuI (40мг, 0,20ммоль). Отриману гетерогенну суміш нагрівали до 80°C протягом ночі в запечатаній реакційній посудині при перемішуванні. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали шляхом препаративної РХ (5-80% MeCN, H₂O, 0,1% ТФК), одержуючи продукт у вигляді коричневої твердої речовини (140мг, 50%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО; 10,25 (s, 1H), 8,50 (br s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,30 (br s, 2H), 3,85 (s, 3H)). РХМС (APCI, M+H=278).

бензил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат. (3S)-азепан-3-амін (12,4г; 108ммоль) розчиняли в 200мл безводного CH₂Cl₂ і охолоджували до -78°C при перемішуванні з перемішуваним магнітним стрижнем. В іншій колбі N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід [Cbz-OSu] (27,0г; 108ммоль) розчиняли в 60мл безводного CH₂Cl₂. До перемішуваного розчину аміну додавали розчин сукциніміду протягом 10-15 хвилин, при цьому температуру реакційної суміші підтримували при -78°C при перемішуванні. Після завершення додавання, реакційної суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури й потім перемішували протягом ночі або до завершення реакції, що контролювали за допомогою ТШХ (нінгідрин; R_f 0,25; 0,1:1:10 NH₄OH, MeOH; CH₂Cl₂). Реакційну суміш розводили CH₂Cl₂, промивали насиченим NaHCO₃. Органічний шар висушували над Na₂CO₃, фільтрували й концентрували у вакуумі, одержуючи неочищений продукт. До цього залишку додавали 4,0н. HCl у діоксані (100мл) і концентрували у вакуумі. Гідрохлорид перекрис-

талізовували з EtOAc, одержуючи чисту вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини (12,5г, 46%). ¹H ЯМР (d₆-DMCO; 8,30 (br s, 1H), 8,23 (br s, 2H), 7,35 (m, 5H), 5,10 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,75 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,33 (m, 1H)). PXMC (ES, M+H=249).

бензил (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилат. До перемішаного розчину бензил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилату (12,4г, 50ммоль) в 200мл CH₂Cl₂ додавали 200мл насиченого NaHCO₂. До цієї двофазної суміші повільно додавали Boc₂O (11,0г, 50ммоль). (розчиненого в 50мл CH₂Cl₂). Реакційну суміш додатково перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували й концентрували, одержуючи неочищений продукт (18,0г) у вигляді темно-жовтого залишку. При перекристалізації з гексанів одержували очищений продукт (12,6г, 72%) у вигляді кристалічної твердої речовини. ¹H ЯМР (d₆-DMCO; 7,35 (m, 5H), 6,80 (m, 1H), 5,07 (m, 2H), 3,61 (m, 3H), 3,08 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 9H), 1,30 (m, 1H)). PXMC (ES, M+H=349).

трет-бутил (3S)-азепан-3-ілкарбамат. До розчину бензил (3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилату (17,4г, 50ммоль) в MeOH (200мл) обережно додавали Pd(OH)₂ у позитивній атмосфері азоту. До реакційної посудини приєднували балон з воднем й отриману системою перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, фільтрували через шар целіту, і концентрували у вакуумі, одержуючи продукт (10,5г, 98%), який використовували на наступній стадії без додаткового очищення. ¹H ЯМР (d₆-DMCO; 6,61 (d, 1H), 3,41 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,37 (s, 9H)). PXMC (APCI, M+H=215).

трет-бутил [(3S)-1-({2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піридин-4-іл-3-тієніл}карбоніл)азепан-3-іл]карбамат. До розчину метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піридин-4-ілтіофен-3-

карбоксилату (140мг, 0,50ммоль) у безводному ТГФ (4мл) додавали розчин [Me₂Al- трет-бутил (3S)-азепан-3-ілкарбамату] (3 еквів.) у ТГФ (4,75мл) (який одержували шляхом додавання Me₂Al (2,0М у гексанах, 0,75мл, 1,5ммоль) до розчину трет-бутил (3S)-азепан-3-ілкарбамату (320мг, 1,5ммоль) в 4мл ТГФ при -78°C, потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували додатково протягом 30 хвилин). Отриманий світло-жовтогогарячий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували на льоді й для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Отриманий двофазний розчин нагрівали до кімнатної температури й додатково перемішували протягом 1 години. Суміш розводили EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (Na₂SO₄). При упарюванні одержували світло-жовтогогарячу тверду речовину. При очищенні за допомогою препаративної РХ (5-95% MeCN, H₂O, 0,1% ТФК) одержували 60мг (21%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини. PXMC (APCI, M+H=460).

[3-((S)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-піридин-4-іл-тіофен-2-іл]-сечовина (N-(3-((S)-3-аміноазепан-1-іл)карбоніл)-5-піридин-4-іл-2-тієніл)сечовина). До перемішаного розчину трет-бутил [(3S)-1-({2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піридин-4-іл-3-тієніл}карбоніл)азепан-3-іл]карбамату (60мг, 0,13ммоль) в 1мл MeOH додавали 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (1мл, 4ммоль). Розчинник видаляли у вакуумі й залишок повторно розчиняли в метанолі й концентрували у вакуумі (2х), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. (45мг, 80%). ¹H ЯМР (d₆-DMCO); 10,41 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,28 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,23 (br s, 1H), 4,04 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,75 (m, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,22 (m, 1H). PXMC (APCI, M+H=360).

Наступні приклади 9-11 одержували аналогічно до прикладу 8, використовуючи підходящі вихідні речовини.

№ прикладу	Назва сполуки	МС (М+Н, якщо спеціально не вказано інакше)
9	[3-((S)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-піридин-3-іл-тіофен-2-іл]-сечовина	360
10	[3-((S)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-піразин-2-іл-тіофен-2-іл]-сечовина	361
11	[3-((S)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-піримідин-2-іл-тіофен-2-іл]-сечовина	361

Приклад 12
(S)-Азепан-3-іламід5-етиніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти

трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-3-тієніл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилат. До розчину метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-3-

карбоксилату [отриманого відповідно до прикладу 15] (1,0г, 3,6ммоль) у безводному ТГФ (20мл) додавали за допомогою канюлі розчин $[\text{Me}_3\text{Al}]$ і трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me_3Al (2,0М у гексанах, 9мл, 18ммоль) до розчину трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилату (3,85г, 18ммоль) в 10 мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=462$).

2-[(амінокарбоніл)аміно]-N-[(3S)-азепан-3-іл]-5-[(триметилсиліл)етиніл]тіофен-3-карбоксамід. До розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-3-тієніл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилату (142мг, 0,3ммоль) у безводному ДМФА (1,5мл), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10мг), CuI (12мг) завантажували в мікрохвильову трубку й отриману суміш продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали триетиламін (130мкл, 0,92ммоль) і триметилсиліл ацетилін (65мкл, 0,46ммоль) і отриману темну суміш нагрівали до 140°C протягом 1200 секунд у мікрохвильовій SMITH PERSONAL CHEMISTRY®. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_2). При упарюванні одержували темно-коричневе масло. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=379$).

(S)-Азепан-3-іламід5-етиніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти. До розчину 2-[(амінокарбоніл)аміно]-N-[(3S)-азепан-3-іл]-5-[(триметилсиліл)етиніл]тіофен-3-карбоксаміду (0,3ммоль) у безводному ТГФ (10мл) додавали розчин TBAF (5мл, 1М у ТГФ) і отриману жовтогарячу суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували коричневе масло. Необхідну сполуку виділяли після очищення за Гілсоном-BEPX у вигляді світло-коричневої твердої речовини (7мг, 8% після двох етапів). РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=305$).

Приклад 13

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти

метил

3-([(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 3-амінотіофен-2-карбоксилату (17,0г, 108ммоль) у

безводному ТГФ (216мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (12,9мл, 108ммоль) повільно протягом 20 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації з утворенням вказаної в заголовку сполуки (99%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=345$).

метил

5-бром-3-([(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилат. До розчину метил 3-([(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилату (10,11г, 29,38ммоль) у льодяній оцтовій кислоті (146мл) при 0°C повільно додавали розчин бром у (3 еквів.) у льодяній оцтовій кислоті (38мл). Отриманий каламутний розчин доводили до 70°C протягом 3 годин, відразу після цього суміш охолоджували до кімнатної температури. Необхідний продукт (білу тверду речовину, 12г, 97%) збирали шляхом фільтрації й фільтрат промивали простим ефіром і висушували у вакуумі. РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=424$).

метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-2-карбоксилат. Розчин метил 5-бром-3-([(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилату (12г, 28,3ммоль) у безводному MeOH (60мл) продували газоподібним NH_3 до 0°C , доти, поки розчин не ставав прозорим. Суміш перемішували протягом 20 хвилин при кімнатній температурі й упарювали, одержуючи необхідний продукт (7,8г, 99%) у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6) δ част, на млн. 9,35 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 6,90 br s, 2H), 3,82 (s, 3H); РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=280$).

трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-2-тієніл]карбоніл)-амінопіперидин-1-карбоксилат. До розчину метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-2-карбоксилату (1,6г, 5,7ммоль) у безводному ТГФ (30мл) додавали розчин $[\text{Me}_3\text{Al}]$ /трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату у ТГФ (18мл) (який одержували шляхом додавання Me_3Al (17,2мл, 34,4ммоль) до розчину трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (3,7г, 17,2ммоль) у ТГФ при -78°C й отриманий жовтий розчин перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин) і отриманий темно-жовтий розчин нагрівали до кімнатної температури й перемішували всю ніч при цій температурі. Реакційну суміш охолоджували на льоді й для загартування реакції додавали насичений розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували світло-жовтогарячу тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5% $\text{H}_2\text{O} \rightarrow 95\% \text{H}_2\text{O}-\text{MeCN}$) одержували необхідний продукт (1,0г, 40%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, DMCO-d_6 ; 10,06 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 6,71 (br s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,34 (m, 1H); РХ/МС (ES, $\text{M}+\text{H}=448$).

трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат
(Шлях А)

трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-2-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (1,000мг, 2,24ммоль), 3-фторбензолборонову кислоту (470,2мг, 3,36ммоль) і карбонат цезію (2,919,7мг, 8,96ммоль) розчиняли в суміші води (3мл) і 1,4-діоксану (20мл). Розчин дегазували під низьким вакуумом й азотом. До розчину додавали тетракіс трифенілафосфін паладію (0) (259мг, 0,22ммоль) і безбарвну реакційну суміш нагрівали при 75°C при перемішуванні протягом 1 години. Водний шар відокремлювали й додавали етилацетат (20мл) і отриманий розчин висушували над безводним MgSO_4 . Після упарювання розчиннику тверду речовину, що залишилася, піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (40г) із градієнтом 2-5% метанолу в метилехлориді протягом 30 хвилин. Головна фракція містила сліди оксиду трифенілфосфіну й її піддавали флеш-хроматографії в аналогічних умовах, одержуючи світло-жовту тверду речовину (916мг, 88%). МС ES+463 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 10,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,43-7,28 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 5,91 (br s, 1H), 4,79 (br s, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 2H), 1,89-1,49 (m, 13H).

(Шлях В)

(2E,Z)-3-хлор-3-(3-фторфеніл)акрилонітрил. POCl_3 (13,049мл, 140ммоль) додавали до ДМФА (21,7мл, 280ммоль) при перемішуванні й охолодженні, при цьому температуру підтримували нижче 40°C. Після завершення додавання повільно додавали 3-фторацетофенон (8,587мл, 70ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 50°C і порціями додавали гідроксиламін хлорид (19,457г, 280ммоль). Після кожного додавання температурі дозволяли підвищуватися й виділення газу припинялося. Після завершення додавання внутрішня температура реакційної суміші досягала 140°C. Суміш залишали перемішуватися й вона швидко затвердівала. Повільно додавали суміш води з льодом і тверду речовину, яка відокремлювалася, відфільтровували, промивали водою на фільтрі (6×50мл) і тверду речовину ресуспендували в етилацетаті (60мл), розчин висушували над безводним MgSO_4 і розчинник упарювали, одержуючи коричневе масло (12г). Масло піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (120г) із градієнтом 15-25% етилацетату в гексанах протягом 20 хвилин. Фракцію, яка елюювалась рано, збирали й упарювали насухо. Залишок перекристалізовували з гарячого петролейного ефіру (150мл), одержуючи не зовсім білу тверду речовину (3,334г, 26%). МС ES+182 (M+1); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 7,44-7,17 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,04 (s, 1H).

Метил 3-аміно-5-(3-фторфеніл)тіофен-2-карбоксилат. Метоксид натрію 25% за масою (3,429мл, 15ммоль) розчиняли в метанолі (6мл) і додавали метилтіогліколат (1,341мл, 15ммоль) при перемішуванні. До коричневого розчину невеликими порціями додавали (2E,Z)-3-хлор-3-(3-фторфеніл)акрилонітрил (2,724г, 15ммоль) і отриману кремоподібну масу нагрівали при 76°C у кол-

бі зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин. До холодної суспензії додавали етилацетат (60мл) і органічні речовини промивали водою (2×50мл), потім розведеним розчином відбілювача (50мл) і насиченим розчином хлориду амонію (50мл). Органічні речовини висушували над MgSO_4 і розчинник упарювали, одержуючи коричневу тверду речовину. Тверду речовину піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (120г) з 20об.% етилацетату в гексанах протягом 25 хвилин. Перша фракція являла собою необхідний продукт, який одержували після упарювання розчинників, у вигляді не зовсім білої твердої речовини (2,282 г, 60,5%). МС ES- 250 (M-1); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 7,36-7,24 (m, 3H), 7,07-7,06 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,48 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Метил 3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)тіофен-2-карбоксилат. Метил 3-аміно-5-(3-фторфеніл)тіофен-2-карбоксилат (2,517г, 10ммоль) розчиняли в безводному ТГФ і охолоджували до -78°C. Додавали трихлорацетилювання (1,311мл, 11ммоль) при перемішуванні й реакційній суміші дозволяли досягти кімнатної температури протягом ночі. Повільно додавали метанол (10мл) і розчинники упарювали при зниженому тиску. Білий залишок суспендіровали в метанолі (200мл) і додавали 7М аміак у метанолі (3мл, 21ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години розчинники упарювали насухо, одержуючи білий порошок. Білий порошок суспендіровали в гарячому метанолі (10мл) і дозволяли охолонути до кімнатної температури. Тверду речовину фільтрували й висушували на повітрі, одержуючи порошок кремового кольору (2,861г, 97%). МС ES+295 (M+1); ^1H ЯМР (DMCO-d_6 , 300МГц) δ 9,24 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,54-7,50 (m, 3H), 7,31-7,24 (m, 1H), 6,86 (br s, 2H), 3,84 (s, 3H).

трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. Метил 3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)тіофен-2-карбоксилат (1,177г, 4ммоль) розчиняли в ТГФ (20мл) і охолоджували до -78°C. Розчин трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (3,096мл, 9,6ммоль) у ТГФ (14 мл) охолоджували до -78°C і додавали триметилалюміній 2М у гексанах (5мл, 10ммоль). Аліквоту алюмініату (20мл, 10ммоль) додавали до раніше отриманого розчину складного ефіру в ТГФ і розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Холодну реакційну суміш промивали 20% водною сегнетовою сіллю. Органічний шар відокремлювали й водний шар екстрагували етилацетатом (2×20мл). Об'єднані органічні речовини висушували й розчинники упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли в етилацетаті й промивали водним 1М KHSO_4 (2×20мл) і соляним розчином (2×20мл). Після висушування над MgSO_4 і упарювання розчинника залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі (120г) із градієнтом 50-70% етилацетату в гексанах протягом 45 хвилин. Фракція, яка елюється пізніше, представляє собою необхідний продукт, трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат,

який виділяли у вигляді склоподібної твердої речовини (724мг, 39%). МС ES+ 463 (M+1); ^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 300МГц) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,24 (t, 1H), 6,67 (br s, 1H), 3,75 (br s, 3H), 2,74-2,72 (m, 2H), 1,83-1,54 (m, 3H), 1,32 (s, 9+2H).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти.

трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(3-фторфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат (916мг, 1,98ммоль) розчиняли в метанолі (7мл) і додавали 4М HCl у діоксані (10мл, 40ммоль), у цей час охолоджували при 0°C, і розчин перемішували протягом 3 годин. Розчинник упарювали при зниженому тиску й залишок ресуспендували в метанолі (20мл) і упарювали насуху. Цю методику повторювали 5 разів, одержуючи білий порошок. Тверду речовину розчиняли у воді (10мл) і фільтрували й розчинник упарювали шляхом ліофілізації протягом 48 годин. Одержували світло-жовту тверду речовину (669мг 84%). МС ES+363 (M+1). ^1H ЯМР (DMCO- d_6 , 300МГц) δ 9,95 (s, 1H), 9,23 (br s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,55-7,42 (m, 3H), 7,24 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,95 (br s, 6H, вода), 3,27-3,14 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 2H), 1,89-1,55 (m, 4H).

Приклад 14

(S)-Піперидин-3-іламід 5-бензо[b]тіофен-2-іл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти

У колбу вносили трет-бутил (3S)-3-([3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-2-тієніл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат [отриманий, як описано в прикладі 13] (100мг, 0,25ммоль), 1-бензотієн-2-ілборонову кислоту (44,5мг, 0,375ммоль), Cs_2CO_3 (285мг, 0,875ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,0мг, 5% ммоль) і продували азотом протягом 10 хвилин. Додавали діоксан й H_2O й отриману суміш нагрівали до 90°C протягом 2 годин. Суміші дозволяли охолонути до кімнатної температури й суміш фільтрували й фільтрат промивали EtOAc. Органічний шар промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували жовте масло, яке обробляли при 0°C розчином HCl у діоксані (4М, 5мл). Отриманий каламутний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, відразу після цього розчинник упарювали, одержуючи світло-жовтого гарчу тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5% H_2O → 95% H_2O -MeCN) одержували необхідний продукт. ^1H ЯМР (300МГц, DMCO- D_6) δ част, на млн. 1,46-1,64 (m, 2H) 1,74-1,90 (m, 2H) 2,68-2,93 (m, 2H) 3,09-3,32 (m, 2H) 3,97-4,13 (m, 1H) 6,67 (s, 2H) 7,33-7,38 (m, 2H) 7,70 (s, 1H) 7,77-7,87 (m, 1H) 7,88-7,98 (m, 1H) 8,09 (d, J=7,72Гц, 1H) 8,21 (s, 1H) 8,62 (s, 2H) 9,91 (s, 1H); PX/MC (ES, M+N=401).

Приклад 15

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти

трет-бутил (3S)-3-([2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-3-тієніл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат.

(Спосіб А)

метил 5-феніл-2-([[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 2-

аміно-5-фенілтіофен-3-карбоксилату [отриманого, як описано в прикладі 1] (5,0г, 21,4ммоль), у безводному ТГФ (140 мл) при 0°C повільно додавали трихлорацетил ізоціанат (2 еквів.) по краплях протягом 10 хвилин. Після завершення додавання, отриманий каламутний розчин перемішували додатково протягом 1 години при кімнатній температурі, де через 30 хвилин утворювався осад. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації й висушування у вакуумі з утворенням світло-жовтої твердої речовини (7,7г, 86%). ^1H ЯМР (d_6 -DMCO) δ 12,55 (br s, 1H); δ 12,41, s, 1H; δ 7,73, m, 1H; δ 7,71, m, 1H; δ 7,64, s, 1H; δ 7,47, t, 2H; δ 7,37, t, 1H; δ 3,95, s, 3H), PX/MC (APCI, ES, M+N=421).

До розчину метил 5-феніл-2-([[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилату (15,0г, 35,6ммоль) у безводному ТГФ (200мл) додавали розчин [трет-бутилового ефіру Me_2Al -3-(S)-3-аміно-піперидин-1-карбонової кислоти] (4 еквів.) у ТГФ (200мл) (який одержували шляхом додавання Me_3Al (2,0М у гексанах, 71мл, 142ммоль) до розчину трет-бутилового ефіру (S)-3-аміно-піперидин-1-карбонової кислоти (28,5г, 142ммоль) в 200мл ТГФ при -78°C, потім нагрівали до кімнатної температури й перемішували додатково протягом 30 хвилин). Отриманий світло-жовтого гарчий розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували на льоді й для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Отриманий двофазний розчин нагрівали до кімнатної температури й додатково перемішували протягом 1 години. Суміш розводили EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3x) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (Na_2SO_4). При упарюванні одержували світло-жовтого гарчу тверду речовину. При очищенні за допомогою PXCT FLASH Biotage (SiO_2 , 50-70% EtOAc/гексани) одержували 10,9г (69%) світло-жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 11,26 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,43 (brs, 2H), 4,03 (brs, 1H), 3,64-3,33 (m, 4H), 1,86-1,26 (m, 13H). PX/MC (APCI, ES, M+N=445).

(Спосіб В)

метил

2-([[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилат. До суміші метилового ефіру 2-аміно тіофен-3-карбонової кислоти (42,0г, 1 еквів.) у тетрагідрофурани (8об.) додавали по краплях трихлорацетил ізоціанат (1,05 еквів.) у тетрагідрофурани (2об.) при -40°C; підтримуючи температуру <0°C (Обережно!! виділення тепла). Отриманий каламутний розчин нагрівали до 0°C і перемішували протягом 3 годин при цій температурі. Продукт (не зовсім біла жовтувату тверду речовину) одержували шляхом фільтрації й промивання ізогексаном. Фільтрат концентрували для одержання більшої кількості продукту (90,0г, 84%). ^1H ЯМР (d_6 -DMCO; 7,20 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,35 (br s, 2H)). PXMC (ES, M+N=345).

метил

5-бром-2-([[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилат. До розчину метил 2-([[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилату (50,0г, 1 еквів.) у льодяній оцтовій

кислоті (18об.) при 0°C повільно додавали розчин бром у (3 еквів.) у льодяній оцтовій кислоті (2об.). Отриманий каламутний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Необхідний продукт (білу тверду речовину) збирали шляхом фільтрації й фільтрат промивали простим ефіром і висушували у вакуумі (48,0г, 78%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО; 7,30 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (br s, 2H)). РХМС (ES, M+N=425).

метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-3-карбоксилат. метил 5-бром-2-[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно]тіофен-3-карбоксилат (75,0г.) обробляли насиченим метанольним аміаком (10об.) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі й додавали суміш діетиловий ефір/ізо-гексан (1:1,10об.). Потім цю суміш фільтрували й промивали ізо-гексаном, одержуючи необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини. Фільтрат концентрували для одержання більшої кількості продукту (49,0г, 98%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО; 10,20 (br s, 1H), 7,2 (br s, 2H), 7,10 (s, 1H), 3,80 (s, 3H)). РХМС (ES, M+N=280).

трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. До розчину Вос-3-(S)-амінопіперидину (2 еквів.) у тетрагідрофурані (10об.) додавали триметилалюміній (2,0М у гексанах 2,2 еквів.) по краплях при -40°C (підтримуючи температуру <-5°C). Суміш перемішували протягом 15 хвилин і повільно нагрівали до кімнатної температури (~25°C). Потім до цієї суміші додавали суспензію метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтіофен-3-карбоксилату (28,0г, 1 еквів.) у тетрагідрофурані (12об.) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували протягом ночі (суспензія переходила в надосадовий розчин), охолоджували до -78°C і повільно додавали розчин сегнетової солі (10%) у воді (40об.). Суміш дозволяла нагрітися й перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, потім екстрагували етилацетатом (20об.×3). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (20об.×1), соляним розчином (10об.×2), висушували (сульфат магнію) і концентрували, одержуючи темну тверду речовину. За допомогою колонкової хроматографії (етилацетат/ізо-гексани, 50:50) одержували світло-коричневу тверду речовину (32,0г, 70%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, δ 10,9, s, 1H; δ 9,48, br s, 1H; δ 9,31, br s, 1H; δ 8,48, d, 1H; δ 8,10, s, 1H; δ 7,57, d, 2H; δ 7,38, t, 2H; δ 7,23, t, 1H; δ 7,01, br s, 2H; δ 4,26, m, 1H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,11, m, 1H; δ 2,94, m, 2H; δ

1,91, m, 2H; δ 1,69, m, 2H), РХМС (APCI, ES, M+N=345).

трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. До суміші трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бромтієн-3-іл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (5,7г, 1,0 еквів.), фенілборонової кислоти (1,5 еквів.) і карбонату цезію (3,0 еквів.) у діоксані-воді (4:1,40об.) додавали Pd(PPh₃)₄ (0,1 еквів.) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали до 90°C протягом 2-3 годин (РХМС вказувала на відсутність вихідної речовини), охолоджували до кімнатної температури й екстрагували в етилацетаті (20об.×3), висушували (сульфат магнію), фільтрували через целіт і концентрували насухо. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії (етилацетат/ізо-гексани, 30:70), одержуючи темну тверду речовину. При розтиранні в порошок у діетиловому ефірі/ізо-гексані (1:1) одержували необхідний продукт у вигляді не зовсім білої твердої речовини (4,6г, 81%). ¹H ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 11,26 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,37 (br s, 1H), 5,43 (br s, 2H), 4,03 (br s, 1H), 3,64-3,33 (m, 4H), 1,86-1,26 (m, 13H). РХМС (ES, M+N=445).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти. До перемішаного розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (10,9г, 24,5ммоль) в 50мл 1,4-діоксану додавали 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (50мл, 200ммоль). Швидко утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Внаслідок гігроскопічної природи утвореної солі, розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в метанолі й концентрували у вакуумі (2х), одержуючи й не зовсім білу тверду речовину. Перекристалізацію здійснювали за допомогою 2-пропанолу, одержуючи продукт у вигляді світло-сірого порошку (7,5г, 81%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО, δ 10,9, s, 1H; δ 9,48, br s, 1H; δ 9,31, br s, 1H; δ 8,48, d, 1H; δ 8,10, s, 1H; δ 7,57, d, 2H; δ 7,38, t, 2H; δ 7,23, t, 1H; δ 7,01, br s, 2H; δ 4,26, m, 1H; δ 3,29, m, 1H; δ 3,11, m, 1H; δ 2,94, m, 2H; δ 1,91, m, 2H; δ 1,69, m, 2H), РХМС (APCI, ES, M+N=345).

Наступні приклади 16-173 синтезували аналогічно до описаного в прикладі 15, використовуючи підходящі вихідні речовини. МС у таблиці представляє собою M+N, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
16	(S)-Піперидин-3-іламід 5-піридин-4-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	346	11,33 (s, 1H), 9,02 (br s, 2H), 8,89 (d, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08 (d, 2H), 7,48 (br s, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,50 (dd, 2H), 3,06 (dd, 2H), 2,15 (dd, 2H), 1,83 (m, 2H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
17	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ціанометил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	384	10,93 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,04 (br, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,66 (m, 2H).
18	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-диметилкарбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	416	10,95 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,07 (br, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,97 (d, 8H), 1,90 (d, 2H), 1,70 (m, 2H).
19	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[3-(2-метокси-етилкарбамоїл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	446	10,93 (s, 1H), 9,19 (brs, 2H), 8,69 (brs, 1H), 8,341 (d, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,70 (dd, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,05 (brs, 2H), 4,42 (brs, 4H), 4,23 (brm, 1H), 3,48-3,42 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,19-2,90 (m, 4H), 1,92-1,62 (m, 4H).
20	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ціанометил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	384	10,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,41 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (br, 2H), 4,23 (s, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,93 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,67 (m, 2H).
21	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-карбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	388	1,69 (m, 2 H), 1,93 (d, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 3,18 (m, 2 H), 3,33 (d, 1 H), 4,21 (m, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 7,47 (t, 2 H), 7,72 (dd, 2 H), 8,03 (s, 1 H), 8,11 (d, 2 H), 8,33 (d, 1 H), 9,08 (s, 2 H), 10,94 (s, 1 H)
22	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-карбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	388	10,96 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (t, 3H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,10 (br, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,70 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
23	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ціано-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	370	1,67 (m, 2 H), 1,93 (d, 2 H), 2,93 (t, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,72 (d, 2 H), 7,84 (d, 2 H), 8,22 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 9,03 (s, 2 H), 10,98 (s, 1 H)
24	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,5-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	381	10,95 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,12 (t, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,65 (m, 2H).
25	(S)-Піперидин-3-іламід 5-піридин-3-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	346	10,76 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (br s, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,93 (dd, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,94 (br s, 2H), 3,97 (m, 1H), 3,10 (dd, 2H), 2,70 (dd, 2H), 1,78 (dd, 2H), 1,48 (m, 2H)
26	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метансульфоніл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	423	1,70 (m, 2 H), 1,93 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,15 (d, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 3,30 (d, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 7,14 (s, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 7,81 (d, 2 H), 7,93 (d, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 11,02 (s, 1 H)
27	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-аміно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	360	1,70 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 3,15 (s, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 4,24 (m, 1 H), 7,08 (s/d, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 10,96 (s, 1 H)
28	Етиловий ефір 5-[4-((S)-піперидин-3-ілкарбамоїл)-5-уреїдо-тіофен-2-іл]-1H-піроле-2-карбонової кислоти	406	12,06 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 9,01 (brs, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,03 (brs, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,30 m, 1H), 4,26-4,19 (m, 3H), 3,40-2,84 (m, 4H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,27 (t, 3H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
29	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ацетиламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	402	1,69 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 6,93 (s, 1 H), 7,06 (s, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,31 (m, 3 H), 7,86 (m, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 8,36 (q, 1 H), 9,08 (s, 2 H), 10,91 (s, 1 H)
30	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	363	1,68 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 7,25 (t, 2 H), 7,59 (t, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 9,07 (d, 2 H), 10,90 (s, 1 H)
31	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-гідроксиметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	389	10,90 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (s, 2H), 5,28 (br, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,18 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,59 (m, 1H).
32	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-ціано-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	384	10,93 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,11 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
33	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	405	10,89 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,28 (d, 1H), 3,11 (d, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).
34	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	379	10,92 (s, 1H), 9,12 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,06 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,31 (d, 1H), 3,16 (d, 1H), 2,93 (t, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,67 (m, 2H)
35	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	363	10,98 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,08 (br, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,67 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
36	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метилкарбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	402	10,95 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,46 (d, 1H), 7,08 (br, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 1,94 (d, 2H), 1,70 (m, 2H).
37	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-диметилкарбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	416	1,68 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,94 (s/s, 8 H), 3,17 (d, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 4,20 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,61 (d, d H), 8,04 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,95 (s, 1 H)
38	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-циклогексилкарбамоїл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти		1,12 (t, 1 H), 1,30 (q, 4 H), 1,64 (s, 2 H), 1,75 (s, 5 H), 1,93 (s, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,29 (d, 1 H), 3,74 (s, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,61 (d, 2 H), 7,87 (d, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,09 (s, 1 H), 10,93 (s, 1 H)
39	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ціано-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	370	1,68 (m, 2 H), 1,93 (d, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,18 (d, 2 H), 4,18 (s, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 7,61 (t, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 7,83 (d, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 9,01 (s, 2 H), 10,94 (s, 1 H)
40	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,3,4-трифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	399	10,97 (s, 1H), 8,94 (brs, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34-7,53 (m, 23H), 7,08 (brs, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,70-3,45 (m, 1H), 3,16 (brs, 1H), 2,88 (brm, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).
41	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	363	1,67 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 2,93 (m, 2H), 3,18 (d, 1H), 3,30 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 7,08 (t, 2 H), 7,40 (m, 3 H), 8,03 (s, 1 H), 8,27 (d, 2 H), 8,98 (d, 2 H), 10,94 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
42	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(морфолін-4-карбоніл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	458	1,68 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,16 (d, 2 H), 3,57 (m, 8 H), 4,21 (m, 1 H), 7,08 (s, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,63 (d, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H)
43	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,3-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	381	11,01 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,11 (br, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).
44	(S)-Піперидин-3-іламід 5- <i>n</i> -толіл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	1,68 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,91 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 7,20 (d, 2 H), 7,45 (d, 2 H), 7,87 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H)
45	(S)-азепан-3-іламід 5-(2,3-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	395	11,01 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,07 (br, 2H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).
46	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-метансульфоніламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	438	1,67 (m, 2 H), 1,92 (d, 2 H), 2,90 (m, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 3,18 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 7,09 (s, 2 H), 7,39 (m, 3 H), 7,90 (s, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 9,01 (s, 2 H), 9,84 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H)
47	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-хлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	379	10,94 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,92 (t, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,68 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
48	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	456	10,95 (s, 1H), 9,29 (br s, 1H), 9,12 (br s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,07 (br s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,25 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,94 (dd, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,52 (m, 5H)
49	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(піролідин-1-карбоніл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	442	1,67 (m, 2 H), 1,86 (m, 4 H), 2,93 (m, 2 H), 3,16 (d, 1 H), 3,28 (d, 1 H), 3,45 (m, 4 H), 4,22 (m, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 7,59 (dd, 4 H), 8,10 (s, 1 H), 8,39 (d, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H)
50	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-фтор-4-метил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	377	10,92 (s, 1H), 9,02 (brs, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 4,18 (m, 1H), 3,29-2,87 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,53 (m, 4H).
51	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-фтор-2-гідрокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	379	10,84 (s, 1H), 10,71 (s, 1H), 9,30 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 6,80 (brs, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (td, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,30 (dd, 2H), 2,96-2,86 (m, 2H), 1,90 (brs, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H).
52	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	377	10,88 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,13 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,26 (t, 2H), 7,05 (br s, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,35 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,57 (m, 1H)
53	(S)-Азепан-3-іламід 5- <i>n</i> -толіл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	373	10,88 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,01 (br, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,68 (m, 1H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
54	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-ацетиламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	416	10,92 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 7,04 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
55	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	381	10,97 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,78 (q, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (br, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).
56	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-аміно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	360	1,68 (m, 2 H), 1,91 (d, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 3,17 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,20 (s, 1 H), 7,07 (m, 4 H), 7,51 (d, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 10,88 (s, 1 H)
57	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-хлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	393	10,86 (s, 1H), 8,79 (br s, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,03 (br s, 2H), 4,21 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,12 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,52 (m, 1H)
58	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	393	11,05 (s, 1H), 9,02 (br s, 2H), 8,29 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,22 (br s, 2H), 4,43 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,33 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 4H), 1,73 (m, 1H)
59	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-нітро-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	404	10,97 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).
60	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-метансульфоніл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	423	1,71 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 3,15 (s, 1 H), 3,40 (s, 4 H), 4,24 (m, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 7,68 (t, 1 H), 7,78 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,47 (d, 1 H), 9,26 (d, 2 H), 10,99 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
61	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фтор-4-метил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	377	10,88 (s, 1H), 9,00 (brs, 2H), 8,21 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,24-7,31 (m, 3H), 7,05 (brs, 2H), 4,16 (m, 1H), 3,14 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,90 (d, 2H), 1,63 (m, 2H).
62	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-диметиламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	388	1,70 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,97 (m, 2 H), 3,11 (m, 8 H), 3,29 (s, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 7,12 (s, 2 H), 7,36 (s, 2 H), 8,24 (s, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 10,94 (s, 1 H)
63	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,5-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	395	10,92 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
64	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-аміно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	360	10,83 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,74 (m, 2H).
65	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-фтор-3-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	474	11,02 (s, 1H), 9,26 (br s, 1H), 9,17 (br s, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,18 (br s, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,58 (m, 2H)
66	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-3-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	397	10,99 (s, 1H), 9,12 (brd, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,10 (brs, 2H), 4,19 (m, 1H), 3,32-2,88 (m, 4H), 1,92-1,60 (m, 1H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
67	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	377	10,91 (s, 1H), 8,90 (br s, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,10 (br s, 2H), 4,28 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,58 (m, 1H)
68	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-3,5-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	417	10,89 (s, 1H), 9,19 (2 brs, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,43 (d, 2h), 7,07 (brs, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,22-2,88 (m, 4H), 1,85-1,57 (m, 4H).
69	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-трифторметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	413	1,69 (m, 2 H), 1,93 (d, 2 H), 2,93 (m, 2 H), 3,18 (d, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 7,11 (s, 2 H), 7,76 (s, 4 H), 8,16 (s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 9,04 (d, 2 H), 10,98 (s, 1 H)
70	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	405	10,86 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,91 (br, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).
71	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ціано-4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	388	10,92 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).
72	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	411	10,90 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,12 (br, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
73	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4-дихлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	413	10,96 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,10 (br, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,70 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
74	5-(4-Трифторметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти (S)-азепан-3-іламід	427	10,95 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,76 (s, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,12 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).
75	(S)-азепан-3-іламід 5-(1H-пірол-3-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	348	10,92 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,85 (br s, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,90 (br s, 2H), 6,23 (s, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,58 (m, 1H)
76	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-трифторметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	427	10,95 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,07 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
77	(S)-Азепан-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	395	10,94 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 3,17 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,81 (m, 4H), 1,58 (m, 1H).
78	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-циклопропілкарбамоіл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	428	0,58 (m, 2 H), 0,68 (m, 2 H), 1,70 (m, 2 H), 1,92 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 3,15 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,25 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 7,61 (d/m, 3 H), 7,86 (d, 2 H), 8,19 (s, 1 H), 8,46 (m, 2 H), 9,19 (s, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 10,97 (s, 1 H)
79	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-трифторметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	413	1,62 (m, 2 H), 1,86 (d, 2 H), 2,85 (m, 2 H), 3,11 (d, 1 H), 3,30 (m, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 7,03 (s, 2 H), 7,55 (m, 2 H), 7,76 (m, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 9,00 (d, 2 H), 10,89 (s, 1 H)
80	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-хлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	379	10,96 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,05 (br, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,64 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
81	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[3-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	456	1,43 (m, 5 H), 1,59 (m, 7 H), 2,40 (m, 2 H), 2,82 (d, 1 H), 3,03 (d, 1 H), 3,31 (s, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 3,82 (m, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 7,20 (d, 1 H), 7,44 (t, 1 H), 7,56 (m, 2 H), 7,86 (d, 1 H), 7,92 (s, 1 H)
82	(S)-азепан-3-іламід 5-(3-фтор-4-метокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	407	10,87 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,02 (s, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).
83	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-диметиламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	388	1,68 (m, 2 H), 1,91 (d, 2 H), 2,93 (s/m, 8 H), 3,18 (d, 1 H), 3,31 (d, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 6,95 (m, 3 H), 7,45 (d, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 10,87 (s, 1 H)
84	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метансульфоніламіно-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	438	1,69 (m, 2 H), 1,91 (m, 2 H), 2,96 (t,s, 5 H), 3,14 (d, 1 H), 3,30 (d, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 7,54 (d, 2 H), 7,96 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 10,91 (s, 1 H)
85	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4,5-трифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	399	10,92 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47 (t, 2H), 7,11 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,65 (m, 2H).
86	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-бензилокси-3-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	469	10,86 (s, 1H), 9,09 (brs, 1H), 8,98 (brs, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,47-7,24 (m, 8H), 7,02 (brs, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,20-2,92 (m, 4H), 1,91-1,60 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
87	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,5-дихлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	427	10,97 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,87 (m, 4H), 1,62 (m, 1H).
88	(S)-Азепан-3-іламід 5-(2,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	419	10,82 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,13 (t, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
89	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,4-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	395	10,91 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,09 (s, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,17 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,86 (m, 4H), 1,60 (m, 1H).
90	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,4-дихлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	427	10,95 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,17 (d, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,52 (d, 1H), 7,11 (br, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 1H).
91	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,4-дихлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	413	10,95 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), 8,31 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,08 (br, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,68 (m, 2H).
92	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,5-дифтор-4-метокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	411	10,95 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,03 (br, 2H), 4,24 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 2,95 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,70 (m, 2H).
93	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-бензилокси-2-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	469	10,90 (s, 1H), 9,08 (brs, 1H), 8,99 (brs, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,47-7,34 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,90-7,00 (brs, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,17 (m, 1H), 3,44 (d, 2H), 2,87 (brs, 2H), 1,80-1,60 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
94	(S)-Азепан-3-іламід 5-(5-хлор-2-метокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	423	10,87 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 1,85 (m, 4H), 1,57 (m, 1H).
95	(S)-Азепан-3-іламід 5-(2,5-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	419	10,87 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,33 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,18 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 1,83 (m, 4H), 1,59 (m, 1H).
96	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-аміно-3-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	378	10,85 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,00 (br, 2H), 6,90 (t, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,68 (m, 2H).
97	(S)-Азепан-3-іламід 5-(5-фтор-2-метокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	407	10,87 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,10 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,17 (m, 4H), 2,95 (m, 1H), 1,91 (m, 4H), 1,65 (m, 1H).
98	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-ізопропіл-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	401	10,91 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,04 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,19 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,84 (m, 4H), 1,56 (m, 1H), 1,22 (q, 6H).
99	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,3,4-триметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	435	10,04 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,32 (d, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,64 (m, 2H).
100	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(5-хлор-2-метокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	409	10,91 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,98 (br, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,29 (d, 1H), 3,15 (d, 1H), 2,91 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,68 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
101	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-бензилокси-4-фтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	469	10,78 (s, 1H), 8,72 (brs, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,64-7,48 (m, 5H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,13 (dd, 1H), 6,95 (brs, 2H), 6,88 (dt, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,34-3,24 (m, 1H), 2,83 (m, 2H), 1,90-1,58 (m, 5H).
102	(S)-Азепан-3-іламід 5-(2,3,5-трихлор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	463	10,97 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,10 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,16 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,82 (m, 4H), 1,59 (m, 1H).
103	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-фтор-3-гідроксиметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	393	10,90 (s, 1H), 9,15 (m, 2H), 8,33 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,04 (brs, 2H), 5,40 (brs, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,18 (brs, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,92-1,60 (m, 4H).
104	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ціано-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	370	9,82 (s, 1H), 8,98 (brs, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 6,62 (brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
105	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-карбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	388	9,89 (s, 1H), 9,00 (brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (m, 3H), 7,51 (m, 2H), 6,68 (brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,50 (m, 4H).
106	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-карбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	388	9,89 (s, 1H), 9,18 (brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,42 (brs, 2H), 6,62 (brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,50 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
107	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(піперидин-1-карбоніл)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	456	9,89 (s, 1H), 9,18(brs, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,56(d, 2H), 7,39(d, 2H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,65-1,28(m, 8H).
108	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-амінометил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	374	1,54 - 1,74 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 2,73 - 2,97 (m, 2 H) 3,19 - 3,35 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 1 H) 4,10 - 4,15 (m, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,08 - 7,29 (m, 1 H) 7,38 - 7,65 (m, 3 H) 8,13 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,26 (s, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 8,85 (s, 2 H) 9,96 (s, 1 H)
109	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-диметилкарбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	416	9,89 (s, 1H), 8,98(brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,60(d, 1H), 7,52(s, 1H), 7,48(t, 1H), 7,35(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 8H), 1,89-1,42 (m, 4H).
110	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4-дифтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	381	1,46 - 1,65 (m, 2 H) 1,75 - 1,90 (m, 2 H) 2,69 - 2,89 (m, 2 H) 3,12 - 3,27 (m, 2 H) 3,95 - 4,15 (m, 1 H) 6,63 (s, 1 H) 7,36 - 7,56 (m, 2 H) 7,66 (ddd, J=11,63, 7,68, 1,98 Гц, 1 H) 8,07 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,64 (s, 2 H) 9,86 (s, 1 H)
111	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	363	1,53 - 1,68 (m, J=9,61 Гц, 2 H) 1,88 (s, 2 H) 2,67 - 3,00 (m, 2 H) 3,07 - 3,48 (m, 2 H) 4,05 - 4,28 (m, 1 H) 6,68 (s, 2 H) 7,19 - 7,44 (m, 2 H) 7,56 - 7,76 (m, 2 H) 8,08 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,73 (s, 2 H) 9,94 (s, 1 H)
112	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ціанометил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	384	9,89 (s, 1H), 9,18(brs, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,15(d, 1H), 7,61(d, 2H), 7,39(d, 2H), 6,68(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,06(s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,50(m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
113	(S)-Піперидин-3-іламід 5-фуран-3-ил-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	335	1,39 - 1,60 (m, 1 H) 1,66 - 2,01 (m, 3 H) 2,62 - 2,98 (m, 2 H) 3,07 - 3,34 (m, 2 H) 3,96 - 4,13 (m, 1 H) 6,59 (s, 1 H) 6,74 (dd, J=1,79, 0,85 Гц, 1 H) 6,91 (dd, J=1,88, 0,94 Гц, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,93 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H)
114	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	379	1,44 - 1,71 (m, 2 H) 1,72 - 1,91 (m, 2 H) 2,70 - 2,87 (m, 2 H) 3,08 - 3,28 (m, 2 H) 3,92 - 4,29 (m, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,62 (t, J=7,91 Гц, 1 H) 7,81 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 7,88 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, J=7,72 Гц, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,58 (s, 2 H) 9,85 (s, 1 H)
115	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ціано-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	370	1,43 - 1,66 (m, 2 H) 1,76 - 1,87 (m, 2 H) 2,62 - 2,88 (m, 2 H) 3,20 (dd, J=24,96, 11,96 Гц, 4 H) 3,91 - 4,25 (m, 1 H) 6,64 (s, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,56 - 7,67 (m, 1 H) 8,06 (d, J=7,72 Гц, 2 H) 8,43 - 8,76 (m, 2 H) 9,86 (s, 1 H)
116	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	375	1,47 - 1,73 (m, 2 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 2,73 - 2,99 (m, 2 H) 3,18 - 3,34 (m, 2 H) 3,74 - 3,87 (m, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,03 - 4,26 (m, 1 H) 6,66 (dd, 1 H) 7,04 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 7,57 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 7,73 (d, J=8,67 Гц, 1 H) 8,01 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,67 (s, 2 H) 9,96 (s, 1 H)
117	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-піперидин-1-іл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	428	9,92 (s, 1H), 8,92(brs, 2H), 8,24(s, 1H), 8,18(d, 1H), 7,65-7,20(m, 4H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 6H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,42(m, 10H).
118	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метилкарбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	402	9,89 (s, 1H), 8,95(brs, 2H), 8,50(q, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12(d, 1H), 7,82(d, 2H), 7,62(d, 2H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,72(d, 3H), 1,89-1,42 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
119	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4-диметокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	405	9,98 (s, 1H), 9,12 (brs, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,01(d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,02(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,85(s, 3H), 3,82(s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
120	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-метансульфоніл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	423	9,95(s, 1H), 9,12(brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,15(d, 1H), 8,08(d, 1H), 7,90(d, 1H), 7,57(t, 1H), 6,68(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 5H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,50(m, 4H).
121	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-піперидин-1-ілметил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	442	1,22 - 2,08 (m, 4 H) 2,79 - 3,07 (m, 6 H) 3,13 - 3,70 (m, 2 H) 4,03 - 4,94 (m, 3 H) 7,28 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,48 - 7,61 (m, 2 H) 7,68 (d, J=7,35 Гц, 1 H) 7,91 (d, J=8,00 Гц, 1 H) 8,15 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,36 (s, 1 H)
122	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-диметилкарбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	416	9,89 (s, 1H), 9,18(brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,19(d, 1H), 7,62(d, 2H), 7,48(d, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 8H), 1,87-1,50(m, 4H).
123	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-гідрокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	361	9,96 (s, 1H), 9,18 (brs, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,10(d, 1H), 7,24(t, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,78(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
124	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-аміно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	360	9,89 (s, 1H), 8,98(brs, 2H), 8,16(s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,36-7,22(m, 3H), 6,98(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,42(m, 4H).
125	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-гідроксиметил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	375	9,89 (s, 1H), 8,95(brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,05(d, 1H), 7,65(brs, 1H), 7,60(s, 1H), 7,48(d, 1H), 7,38(t, 1H), 7,22(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,50(s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
126	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,3-дифтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	381	9,89 (s, 1H), 9,02 (brs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,20(d, 1H), 7,7,68-7,20(m, 3H), 6,68(brs, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,18 (m,2H), 2,80 (m, 2H), 1,89-1,50 (m, 4H).
127	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-хлор-4-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	397	1,55 - 1,74 (m, 2 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 2,76 - 2,97 (m, 2 H) 3,18 - 3,33 (m, 2 H) 3,99 - 4,27 (m, 1 H) 6,53 - 6,89 (m, 1 H) 7,52 (t, J=8,85 Гц, 1 H) 7,64 (ddd, J=8,62, 4,57, 2,26 Гц, 1 H) 7,83 (dd, J=6,97, 2,26 Гц, 1 H) 8,12 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,75 (s, 2 H) 9,92 (s, 1 H)
128	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-ціанометил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	398	1,06 - 1,97 (m, 6 H) 3,00 - 3,35 (m, 4 H) 4,10 (s, 2 H) 4,23 - 4,41 (m, 1 H) 7,46 (d, 2 H) 7,67 (d, J=8,29 Гц, 2 H) 7,81 (d, 1 H) 8,07 (d, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H)
129	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,4-дифтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	381	9,89 (s, 1H), 8,90(brs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,78(q, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,22(t, 1H), 6,68(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m,2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
130	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-піперазин-1-ілметил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	443	1,45 - 1,67 (m, 2 H) 1,71 - 1,91 (m, 2 H) 2,64 - 3,01 (m, 2 H) 3,06 - 3,35 (m, 2 H) 3,70 - 4,69 (m, 5 H) 7,02 - 7,14 (m, 1 H) 7,20 - 7,78 (m, 5 H) 8,05 (d, J=7,72 Гц, 1 H)
131	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(2-диметиламіно-етилкарбамоїл)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	459	9,96 (s, 1H), 9,05 (brs, 2H), 8,91 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,02 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 6,73 (brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,83 (m, 8H), 1,87 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
132	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-метоксиметил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	389	9,89 (s, 1H), 8,88(brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,50(m, 2H), 7,32(m, 1H), 7,28(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,40(s, 2H), 4,18 (m, 1H), 3,25(s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
133	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-метансульфоніламіно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	438	9,89 (s, 1H), 8,82(brs, 2H), 8,16(s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,42(s, 1H), 7,32(m, 2H), 7,12(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,95(s, 3H), 2,78 (m, 2H), 1,87-1,42(m, 4H).
134	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-диметилкарбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	430	1,14 - 2,16 (m, 6 H) 2,80 - 3,03 (m, 7 H) 3,12 - 3,58 (m, 2 H) 4,01 - 4,31 (m, 1 H) 4,41 - 4,68 (m, 1 H) 7,50 (d, 2 H) 7,69 (d, J=8,29 Гц, 1 H) 7,83 (d, 1 H) 8,13 (d, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,70 (s, 1 H)
135	3-[5-((S)-Піперидин-3-ілкарбамоїл)-4-уреїдо-тіофен-2-іл]-бензойна кислота	389	9,89 (s, 1H), 9,04(brs, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,12(m, 2H), 7,82(m, 2H), 7,52(t, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
136	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-аміно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	374	1,19 - 2,06 (m, 6 H) 2,95 - 3,45 (m, 4 H) 4,21 (s, 1 H) 6,53 - 7,37 (m, 4 H) 8,01 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H)
137	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-ацетиламіно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	402	10,08(s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,88(brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,09(d, 1H), 8,04(s, 1H), 7,42(d, 1H), 7,30(t, 1H), 7,22(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,04(s, 3H) 1,89-1,42 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
138	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	363	1,47 - 1,75 (m, 1 H) 1,74 - 2,21 (m, 3 H) 2,77 - 3,05 (m, 1 H) 3,11 - 3,36 (m, 2 H) 3,79 - 4,58 (m, J=78,93 Гц, 2 H) 6,69 (s, 1 H) 7,10 (s, 1 H) 7,22 - 7,57 (m, 3 H) 7,70 - 7,86 (m, 1 H) 7,84 - 8,02 (m, 1 H) 8,15 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,66 (s, 2 H) 9,95 (s, 1 H)
139	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(ацетиламіно-метил)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	416	9,97 (s, 1H), 8,77 (brs, 2H), 8,42 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,68 (brs, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,13 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 1,87 (m, 5H), 1,62 (m, 2H).
140	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[3-(метансульфоніламіно-метил)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	452	9,98 (s, 1H), 8,84 (brs, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,70 (brs, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,15 (d, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,85 (d, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).
141	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[3-(ацетиламіно-метил)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	416	9,98 (s, 1H), 8,97 (brs, 2H), 8,47 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,64 (brs, 1H), 4,29 (d, 2H), 4,14 (m, 1H), 3,27 (m, 2H), 2,84 (m, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,87 (m, 2H), 1,63 (m, 2H).
142	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(метансульфоніламіно-метил)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	452	9,97 (s, 1H), 8,80 (brs, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,62 (d, 3H), 7,46 (d, 2H), 6,71 (brs, 2H), 4,20 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,82 (d, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,62 (m, 2H).
143	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-метокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	375	9,89 (s, 1H), 8,92 (brs, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,04(d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02(s, 1H), 6,89(t, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,82(s, 3H), 3,18 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
144	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[3-(3-аміно-піролідин-1-ілметил)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	443	1,42 - 2,23 (m, 11 H) 2,62 - 3,28 (m, 10 H) 3,28 - 3,83 (m, 10 H) 4,02 - 4,24 (m, 2 H) 4,38 (s, 3 H) 7,21 - 7,71 (m, 4 H) 7,75 - 7,93 (m, 2 H) 7,97 - 8,50 (m, 8 H) 9,90 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H)
145	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(пропан-2-сульфоніл)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	451	9,94 (s, 1H), 8,71 (brs, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,93 (s, 3H), 7,71 (s, 2H), 6,72 (brs, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,20 (d, 6H).
146	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	379	1,48 - 1,65 (m, 1 H) 1,72 - 2,04 (m, 3 H) 2,67 - 2,99 (m, 2 H) 2,96 - 3,46 (m, 2 H) 3,89 - 4,25 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,33 - 7,47 (m, 2 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H) 8,06 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,44 - 8,70 (m, 2 H) 8,83 - 9,16 (m, 1 H) 9,88 (s, 1 H)
147	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ізобутил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	401	0,80 (s, 3 H) 0,82 (s, 3 H) 1,08 - 1,33 (m, 3 H) 1,45 - 1,70 (m, 1 H) 1,68 - 1,91 (m, 2 H) 2,69 - 2,88 (m, 2 H) 3,08 - 3,29 (m, 2 H) 4,03 - 4,12 (m, 2 H) 7,20 (d, J=7,91 Гц, 2 H) 7,49 (d, J=8,10 Гц, 2 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 8,00 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H)
148	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	412	1,53 - 1,81 (m, 2 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H) 2,72 - 2,98 (m, 2 H) 3,24 - 3,54 (m, 2 H) 4,16 - 4,44 (m, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 3 H) 7,72 - 7,72 (m, 1 H) 7,82 - 8,05 (m, 2 H) 8,42 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 9,24 (s, 2 H)
149	(S)-азепан-3-іламід 5-(3-гідроксиметил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	389	1,05 - 2,00 (m, 6 H) 3,10 - 3,39 (m, 4 H) 4,19 (s, 2 H) 4,33 - 4,41 (m, 1 H) 7,50 (d, 2 H) 7,60 (d, 2 H) 7,81 (d, 1 H) 8,07 (d, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
150	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-диметиламіно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	388	9,92 (s, 1H), 8,92(brs, 2H), 8,01(s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,39(d, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m,2H), 2,90(s, 6H),2,78 (m, 2H), 1,87-1,42(m, 4H).
151	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-диметиламіно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	402	1,32 - 2,03 (m, 6 H) 2,39 (s, 6 H) 2,93 - 3,17 (m, 3 H) 3,78 - 4,34 (m, 2 H) 6,97 - 7,50 (m, 5 H) 8,37 (s, 1 H)
152	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[4-(4-метил-піперидин-1-карбоніл)-феніл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	470	9,97 (s, 1H), 8,88 (brs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 6,70 (brs, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,50-2,98 (m, 6H), 2,82 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,66 (m, 4H), 1,10 (m, 2H), 0,92 (d, 3H).
153	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-карбамоїл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	402	1,40 - 1,87 (m, 6 H) 3,00 - 3,40 (m, 4 H) 4,12 - 4,30 (m, 1 H) 6,51 - 6,75 (m, 1 H) 7,39 - 7,56 (m, 2 H) 7,68 (d, J=8,10 Гц, 1 H) 7,80 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,03 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,09 - 8,18 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H)
154	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,4-дихлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	414	9,82 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,98(brs, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,17(d, 1H), 7,78(s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,50(s, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m,2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
155	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,4-диметокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	405	9,89 (s, 1H), 8,98 (brs, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,90(d, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,58(d, 1H), 6,50(brs, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,82(s, 3H), 3,73(s, 3H), 3,18 (m,2H), 2,75 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
156	(S)-азепан-3-іламід 5-(2,3,4-триметокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	449	1,47 - 2,02 (m, 6 H) 3,06 - 3,34 (m, 4 H) 3,80 (s, 3 H) 3,83 - 3,85 (m, 6 H) 4,17 - 4,35 (m, 1 H) 6,94 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 7,40 (d, J=8,85 Гц, 2 H) 7,97 (d, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H)
157	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-піролідин-1-іл-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	414	9,97 (s, 1H), 9,18(brs, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,09(d, 1H), 7,20(t, 1H), 6,97(d, 1H), 6,69(s, 1H), 6,60(d, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m,6H), 2,78 (m,2H), 1,89-1,42 (m, 8H).
158	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,3,4-триметокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	435	9,89 (s, 1H), 9,32 (brs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,02(d, 1H), 7,38(d, 1H), 6,88(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,80(s, 6H), 3,78(s, 3H), 3,18 (m,2H), 2,75 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
159	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-ацетиламіно-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	416	1,30 - 1,85 (m, 6 H) 2,99 - 3,42 (m, 4 H) 4,04 - 4,33 (m, 1 H) 6,51 - 6,75 (m, 1 H) 7,39 - 7,56 (m, 2 H) 7,71 (d, J=8,10 Гц, 1 H) 7,83 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,03 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,09 - 8,18 (m, 1 H) 8,63 (s, 1 H)
160	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3,5-дифтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	381	9,89 (s, 1H), 9,19(brs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,30(d, 1H), 7,28(m, 3H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m,2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
161	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-трет-бутил-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	414	1,26-1,33 (m, 6 H) 1,36 - 1,38 (m, 3 H) 1,44 - 2,07 (m, 6 H) 2,98 - 3,34 (m, 2 H) 3,47 - 3,72 (m, 1 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)
162	(S)-Азепан-3-іламід 5-(1H-індол-2-іл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	398	1,24 - 2,31 (m, 6 H) 2,84 - 4,29 (m, 4 H) 4,39 - 4,81 (m, 1 H) 7,30 (s, 2 H) 7,42 (s, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 7,68 (d, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 8,26 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
163	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	394	1,24 - 2,02 (m, 6 H) 3,59 (s, 4 H) 3,79 - 3,97 (m, 1 H) 7,42 - 7,53 (m, 2 H) 7,60 (d, J=8,48 Гц, 1 H) 7,68 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,92 - 7,98 (m, 1 H) 8,06 (s, 1 H)
164	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2,5-диметокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	405	9,89 (s, 1H), 8,92(brs, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,01(d, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,98(d, 1H), 6,62(brs, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,85(s, 3H), 3,73(s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,959-1,56 (m, 4H).
165	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,5-дифтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	395	1,12 - 2,03 (m, 6 H) 2,72 - 3,19 (m, 3 H) 3,57 - 3,86 (m, 1 H) 4,20 - 4,71 (m, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 4 H) 7,53 (d, J=7,00 Гц, 1 H)
166	(R)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фтор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	361,1	1,46 - 1,48 (m, 2 H) 1,88 - 1,90 (m, 2 H) 2,74 - 2,76 (m, 2 H) 3,16 - 3,18 (m, 2 H) 4,04 - 4,07 (m, 1 H) 6,58 - 6,61 (br s, 1H) 7,18 - 7,18 (m, 1 H) 7,33 - 7,34 (m, 3 H) 8,09 (d, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,87 - 8,89 (m, 2 H) 9,83 (s, 1 H).
167	(S)-Піперидин-3-іламід 5-бензофуран-2-іл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	385	1,44 - 1,70 (m, 1 H) 1,72 - 1,98 (m, 2 H) 2,72 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H) 3,79 - 4,33 (m, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,70 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,09 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 8,37 - 8,73 (m, 2 H) 9,67 - 10,06 (m, 1 H)
168	(S)-Азепан-3-іламід 5-(5-фтор-2-метокси-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	407	1,40 - 1,99 (m, 6 H) 2,89 - 3,26 (m, 3 H) 3,64 - 3,83 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,44 - 4,79 (m, 1 H) 7,11 - 7,31 (m, 3 H) 7,36 - 7,51 (m, 2 H) 7,92 (d, J=2,83 Гц, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
169	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(2-ціано-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	370	9,89 (s, 1H), 9,19(brs, 2H), 8,10 (d, 1H), 7,99(s, 1H), 7,88(s, 1H), 7,50(m, 3H), 6,62(brs, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,89-1,42 (m, 4H).
170	(S)-Піперидин-3-іламід 5-[(E)-2-(4-хлор-феніл)-вініл]-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	405	1,40 - 1,52 (m, 2 H) 1,64 - 1,88 (m, 2 H) 2,65 - 2,90 (m, 2 H) 3,10 - 3,36 (m, 2 H) 3,88 - 4,10 (m, 1 H) 6,99 (d, 1 H) 7,19 (d, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,65 (d, 2 H) 7,93 (d, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,61 (s, 2 H) 9,86 (s, 1 H)
171	(S)-Піперидин-3-іламід 5-((E)-стирил)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	371	1,46 - 1,64 (m, 2 H) 1,67 - 1,94 (m, 2 H) 2,60 - 2,90 (m, 2 H) 3,11 - 3,34 (m, 2 H) 3,85 - 4,18 (m, 1 H) 6,94 (d, J=16,20 Гц, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 1 H) 7,31 (d, J=5,84 Гц, 2 H) 7,45 (d, J=16,20 Гц, 1 H) 7,55 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,94 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,61 (s, 2 H) 9,86 (s, 1 H)
172	(S)-Азепан-3-іламід 5-(1H-пірол-2-іл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	348	11,18 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,81 (br s, 2H), 8,06 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,98 (br s, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,07 (dd, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,34 (m, 1H), 3,18 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,80 (m, 4H), 1,58 (m, 1H)
173	(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	345	10,02 (s, 1H), 9,39 (brs, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,18(d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,58-7,31 (m, 3H), 4,19 (m, 1H), 3,34-3,12 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,90-1,51 (m, 4H).

Приклад 174

(S)-Азепан-3-іламід 3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти

метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 3-[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксилату [отриманого, як описано в прикладі 13] (2,0г, 5,8ммоль), у безводному метанолі (30мл) продували безводним аміаком протягом 20 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 10 хвилин при кімнатній температурі, спостерігали випадання осаду й продукт виділяли шляхом фільтрації (вихід 100%). РХ/МС (ES, М+Н=201).

трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-2-тієніл)карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилат. До розчину метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксилату (500 мг, 2,5 ммоль) у безводному ТГФ (20мл) додавали за допомогою канюлі розчин [Me₃Al і трет-буілш (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат] у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me₃Al (2,0М у гексанах, 5,0мл, 10ммоль) до розчину й трет-вугші (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилату (2,14г, 10ммоль) в 10мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і повільно додавали 10% водний розчин тропарту калію для загартовування реакції. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3x) і об'єднані органічні екст-

ракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% NaO/MeCN) одержували 62% вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. РХ/МС (ES, М+Н=383).

(S)-Азепан-3-іламід 3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти. Розчин трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-2-тієніл)карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилату (100мг, 0,26ммоль) в 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (10мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H₂O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (d₆-ДМСО, 1,30-2,00 (m, 6H) 2,89-3,24 (m, 4H) 3,99-4,20 (m, 1H) 6,92 (d, 1H) 7,38 (d, 1H)). РХ/МС (ES, М+Н=283).

Приклад 175

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти

метил 5-феніл-3-[(трихлорацетил)аміно]карбоніл)аміно]тіофен-2-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 3-аміно-5-фенілтіофен-2-карбоксилату (1,9г, 8,0ммоль) у безводному ТГФ (16мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (0,95мл, 8,0ммоль) повільно протягом 15 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додат-

ково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації з утворенням вказаної в заголовку сполуки (99%) у вигляді білої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC (ES, M+N=421).

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти. До розчину метил 5-феніл-3-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилату (200мг, 0,46ммоль) у безводному ТГФ (2,0мл) додавали за допомогою канюлі розчин $[\text{Me}_3\text{Al}]$ й (3S)-азепан-3-амін у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me_3Al (2,0М у гексанах, 1,65мл, 2,30ммоль) до розчину (3S)-азепан-3-аміну (262мг, 2,30ммоль) в 2,0мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) одержували (50%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Гідрохлорид одержували шляхом розчинення вказаної в заголовку сполуки в розчині 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (10мл) і перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H_2O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част. на млн. 1,23-2,00 (м, 6H) 3,48-3,60 (м, 4H) 3,74-3,79 (м, 1H) 7,40-7,53 (м, 2H) 7,82-7,95 (м, 4H); PX/MC (ES, M+N=359).

Приклад 176

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти

метил 5-(4-хлорфеніл)-3-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 3-аміно-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилату (3,8г, 14,3ммоль) у безводному ТГФ (28мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (1,7мл, 14,3мл) повільно протягом 5 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації з утворенням вказаної в заголовку сполуки (99%) у вигляді білої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення PX/MC (ES, M+N=456).

метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 5-(4-хлорфеніл)-3-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-2-карбоксилату (6,2г, 14,3ммоль) у безводному метанолі (30мл) продували безводним аміаком протягом 20 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 10 хвилин при кімнатній температурі, спостерігали випадання осаду й продукт виділяли

шляхом фільтрації (вихід 100%). PX/MC (ES, M+N=311).

трет-бутил (3S)-3-(((3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-тієніл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат. До розчину метил 3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилату (1,0г, 3,2ммоль) у безводному ТГФ (20мл) додавали за допомогою канюлі розчин $[\text{Me}_3\text{Al}]$ і трет-бутил. (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me_3Al (2,0М у гексанах, 10мл, 20ммоль) до розчину трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,94г, 9,7ммоль) в 10мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували (MgSO_4). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. PX/MC (ES, M+N=479).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти. Розчин трет-бутил (3S)-3-(((3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-тієніл)карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату (300мг, 0,6ммоль) в 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (5мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H_2O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (300МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ част. на млн. 1,48-1,69 (м, 2H) 1,71-1,88 (м, 2H) 2,59-2,89 (м, 2H) 3,88-4,09 (м, 2H) 7,46 (d, J=8,10Гц, 2H) 7,64 (d, J=8,29Гц, 2H) 8,24 (s, 1H) 9,04 (d, J=7,72Гц, 1H) 9,17 (s, 1H) 9,23-9,38 (м, 2H); PX/MC (ES, M+N=379).

Приклад 177

(S)-Азепан-3-іламід 5-бензил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти

метил 5-бензил-2-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилат. До перемішаного розчину метил 2-аміно-5-бензилтіофен-3-карбоксилату (1,0г, 4,0ммоль) у безводному ТГФ (10мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (0,5мл, 4,0ммоль) повільно протягом 5 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації з утворенням вказаної в заголовку сполуки (99%) у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC (ES, M+N=435).

(S)-Азепан-3-іламід 5-бензил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти. До розчину метил 5-бензил-2-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилату (1,5г, 3,5ммоль) у безводному ТГФ (8,0мл) додавали за допомогою канюлі розчин

[Me₃Al й (3S)-азепан-3-амін] у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me₃Al (2,0М у гексанах, 3,6мл, 7,1ммоль) до розчину (3S)-азепан-3-аміну (808мг, 7,1ммоль) в 8,0мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартовування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3x) і об'єднані органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% H₂O/MeCN) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Гідрохлорид одержували шляхом розчинення вказаної в заголовку сполуки в розчині 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (10мл) і перемішування протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H₂O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 0,90-1,89 (m, 6H) 2,90-3,65 (m, 4H) 3,76-3,87 (m, 1H) 6,54 (s, 2H) 7,14-7,41 (m, 6H); PX/MC (ES, M+N=473).

Приклад 178

2-[(амінокарбоніл)аміно]-N-[3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-ил]-5-фенілтіофен-3-карбоксамід

метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-фенілтіофен-3-карбоксилат.

До перемішаного розчину метил 5-феніл-2-((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)тіофен-3-карбоксилату (63,44г, 150ммоль) у безводному метанолі (300мл) продували безводним аміаком протягом 20 хвилин. Після перемішування протя-

гом 2 годин при кімнатній температурі, спостерігали випадання осаду й продукт виділяли шляхом фільтрації (65г). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 3,84 (s, 3H) 7,15 (bs, 1H), 7,26 (t, 1H) 7,38 (t, 2H) 7,43 (s, 1H), 7,6(d, 2h), 10,14 (s, 1H). PX/MC (ES, M+N=277).

2-[(амінокарбоніл)аміно]-N-[3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-ил]-5-фенілтіофен-3-карбоксамід. До розчину метил 2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-фенілтіофен-3-карбоксилату (1,37г, 5ммоль) у безводному ТГФ (15мл) додавали за допомогою канюлі розчин [Me₃Al й (3R)-хінуклідин-3-амін] у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me₃Al (2,0М у гексанах, 5мл, 10ммоль) до розчину (3R)-хінуклідин-3-аміну (1,0г, 5ммоль) в 10мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартовування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3x) і об'єднані органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% MeCN-H₂O) одержували 1,2г (70%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 1,60-1,74 (m, 1H) 1,75-1,94 (m, 2 =H) 1,96-2,11 (m, 1H) 2,11-2,25 (m, 1H) 2,90-3,35 (m, 4H) 3,61 (t, J=1,49Гц, 1H) 4,10-4,45 (m, 1H) 6,96 (s, 1H) 7,19 (t, J=7,35Гц, 1H) 7,33 (t, J=7,63Гц, 2H) 7,50 (d, J=7,35Гц, 2H) 7,79 (s, 1H) 8,19 (d, J=5,65Гц, 1H); PX/MC (ES, M+N=371).

Наступні приклади 179-212 синтезували аналогічно до описаного в прикладі 15, використовуючи підходящі вихідні речовини. MC представляє собою M+N, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
179	(2-Аміно-етил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	305	11,0 (s, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,6(t, 2H), 7,4 (m, 3H), 7,25 (m, 2H), 7,0(s, 1H), 2,9(t, 2H), 2,0(t, 1H), 1,8(t, 2H)
180	(R)-Азепан-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	CDCl ₃ ; 11,37 (br s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,24 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,27 (br s, 2H), 4,19 (m, 1H), 2,97 (m, 3H), 2,84 (m, 1H), 1,78 (m, 5H), 1,56 (m, 1H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
181	((S)-1-Піперидин-3-ілметил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	10,00 (s, 1H), 8,79(brs, 1H), 8,42(m, 2H), 7,81(s, 1H), 7,54(d, 2H), 7,39(d, 2H), 7,26(t, 1H), 7,01(brs, 1H), 3,39-3,10 (m, 4H), 2,82-2,52(m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,79(m, 2H), 1,24(m, 2H).
182	((R)-1-Піперидин-3-ілметил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	1,41 - 2,04 (m, 4 H) 2,67 - 2,92 (m, 2 H) 3,30 - 3,61 (m, 3 H) 4,09 - 4,30 (m, 2 H) 7,18 (s, 1 H) 7,32 - 7,47 (m, 1 H) 7,59 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,64 - 7,76 (m, 2 H)
183	Піперидин-4-іламід 5-(3,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	405	
184	((S)-1-метил-азепан-3-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	373	CDCl ₃ ; 11,36 (br s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,37 (t, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,27 (br s, 2H), 4,21 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,78 (m, 6H),
185	(5-Оксо-[1,4]діазепан-6-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	374	10,85 (s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 9,21 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,05 (br s, 2H), 5,01 (t, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,05 (m, 1H)
186	(2-Диметиламіно-етил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	333	10,9 (s, 1H), 10,25 (br s, 1H), 8,7 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (t, 3H), 7,25 (t, 2H), 7,0 (s, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,3 (m, 2H), 2,8 (s, 6H)
187	(S)-Азепан-3-іламід 5-(3,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	419	

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
188	[(S)-1-(2-Аміно-етил)-азепан-3-іл]-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	402	1,35 - 2,05 (m, 6 H) 2,98 - 3,33 (m, 4 H) 3,42 - 3,85 (m, 4 H) 4,00 - 4,62 (m, 1 H) 7,02 (t, J=7,25 Гц, 1 H) 7,16 (t, J=7,35 Гц, 2 H) 7,33 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,98 - 8,63 (m, 2 H) 10,68 (d, J=6,03 Гц, 1 H) 11,03 (s, 1 H)
189	Піперидин-4-іламід 5-(3-нітро-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	390	
190	[(S)-1-метил-піперидин-3-іл]-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	CDCl ₃ : 11,36 (br s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,36 (t, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,78 (br s, 1H), 5,38 (br s, 2H), 4,21 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 1,78 (m, 6H),
191	(R)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	343	1,52 - 1,78 (m, 2 H) 1,79 - 2,06 (m, 2 H) 2,80 - 3,02 (m, 2 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,20 - 3,37 (m, 1 H) 3,94 - 4,53 (m, 1 H) 7,03 (s, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 1 H) 7,38 (t, J=7,54 Гц, 2 H) 7,55 (d, J=8,10 Гц, 2 H) 7,96 (s, 1 H) 8,32 (d, J=7,16 Гц, 1 H) 8,68 - 9,57 (m, 2 H) 10,90 (s, 1 H).
192	(1-етил-піперидин-3-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	373	11,04 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,24 (t, 1H), 6,98 (br s, 2H), 3,91 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,71 (m, 1H), 1,50, (dt, 1H), 1,3 (dq, 1H), 0,99 (t, 3H)
193	[(S)-1-(2-Гідрокси-етил)-азепан-3-іл]-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	403	1,32 - 2,09 (m, 7 H) 3,15 - 3,48 (m, 6 H) 3,82 (m, 2 H) 4,10 - 4,39 (m, 1 H) 6,97 (s, 2 H) 7,34 (t, J=7,72 Гц, 2 H) 7,48 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,69 (d, J=6,97 Гц, 1 H) 8,17 (dd, J=18,56, 7,25 Гц, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 10,79 (d, J=17,71 Гц, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
194	(Морфолін-2-ілметил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	361	0,75 - 1,04 (m, 2 H) 1,19 - 1,51 (m, 4 H) 2,67 - 2,82 (m, 2 H) 2,88 - 3,00 (m, 2 H) 3,08 - 3,51 (m, 4 H) 4,07 - 4,28 (m, 1 H) 7,23 - 7,28 (m, 1 H) 7,39 (t, J=7,44 Гц, 2 H) 7,54 (d, J=7,54 Гц, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 9,61 (s, 2 H) 10,96 (s, 1 H)
195	((S)-1-етил-азепан-3-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	387	11,04 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,24 (dt, 1H), 6,98 (br s, 2H), 4,04 (m, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,61 (m, 3H), 2,53 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,54, (m, 2H), 0,97 (t, 3H)
196	Піперидин-4-іламід 5-(3-трифторметил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	413	
197	(Піперидин-2-ілметил)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	359	1,72 - 1,93 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 2 H) 4,15 - 4,37 (m, 1 H) 4,61 - 4,80 (m, 1 H) 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 7,24 (s, 2 H) 7,53 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 7,65 (d, J=7,00 Гц, 2 H) 8,07 (d, J=9,61 Гц, 1 H) 8,16 (s, 1 H)
198	(3-метил-6-оксо-піперидин-3-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	373	2,02 - 2,19 (m, 1 H) 2,43 - 2,59 (m, 2 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,21 - 3,41 (m, 1 H) 3,47 - 3,67 (m, 1 H) 4,21 - 4,70 (m, 1 H) 7,40 - 7,53 (m, 1 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 7,73 (t, J=7,35 Гц, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,27 (d, J=7,16 Гц, 1 H)
199	Піперидин-4-іламід 5-(3,4-дигідрокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	377	

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
200	2-[(Амінокарбоніл)аміно]-N-[(3R)-1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-ил]-5-фенілтіофен-3-карбоксамід	371	1,60 - 1,74 (m, 1 H) 1,75 - 1,94 (m, 2 H) 1,96 - 2,11 (m, 1 H) 2,11 - 2,25 (m, 1 H) 2,90 - 3,35 (m, 4 H) 3,61 (t, J=11,49 Гц, 1 H) 4,10 - 4,45 (m, 1 H) 6,96 (s, 1 H) 7,19 (t, J=7,35 Гц, 1 H) 7,33 (t, J=7,63 Гц, 2 H) 7,50 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,79 (s, 1 H) 8,19 (d, J=5,65 Гц, 1 H)
201	трет-Бутиловий ефір 4-{[5-(3,4-диметокси-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбоніл]-аміно}-піперидин-1-карбонової кислоти	505	
202	5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти (2-гідрокси-етил)-амід	306	d ₃ -MeOD; 7,55 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,2 (m, 1H) 4,2 (t, 2H) 3,6 (t, 2H), 1,2 (s, 2H)
203	(2-оксо-азепан-3-іл)-амід 5-феніл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	373	1,27 (d, J=12,62 Гц, 1 H) 1,44 - 2,17 (m, 5 H) 2,88 - 3,47 (m, 2 H) 4,62 (t, 1 H) 7,25 (t, J=7,25 Гц, 1 H) 7,40 (t, J=7,72 Гц, 2 H) 7,59 (d, J=7,72 Гц, 2 H) 7,84 (d, 1 H) 8,10 (d, J=7,16 Гц, 1 H) 11,01 (s, 1 H)
204	[3-((S)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-феніл-тіофен-2-іл]-сечовина	359	9,71 (s, 1H), 8,20 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 6,88 (br s, 2H), 3,81 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,53 (m, 7H)
205	[3-((R)-3-Аміно-азепан-1-карбоніл)-5-феніл-тіофен-2-іл]-сечовина	359	CDCl ₃ ; 7,52 (d, 2H), 7,34 (t, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (br s, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,65 (br s, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 1,89 (m, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,39 (m, 2H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
206	[3-(3-Амінометил-піперидин-1-карбоніл)-5-феніл-тіофен-2-іл]-сечовина	359	1,09 - 1,36 (m, 1 H) 1,52 - 1,69 (m, 1 H) 1,74 - 1,91 (m, 1 H) 1,93 - 2,19 (m, 1 H) 2,55 - 2,87 (m, 2 H) 2,95 - 3,36 (m, 3 H) 3,55 - 3,60 (m, 2 H) 7,00 (s, 3 H) 7,17 (s, 1 H) 7,27 (d, J=7,35 Гц, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,40 (t, J=7,63 Гц, 2 H) 7,54 (d, J=7,16 Гц, 2 H) 7,82 (s, 1 H) 10,99 (s, 1 H)
207	(S)-Азепан-3-іламід 5-метил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	297	1,38 - 1,97 (m, 6 H) 2,16 - 2,25 (m, 3 H) 2,95 - 3,25 (m, 2 H) 3,41 (dd, J=8,19, 3,86 Гц, 1 H) 3,62 (dd, J=9,89, 4,43 Гц, 1 H) 4,10 - 4,44 (m, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 8,09 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,68 (s, 1 H)
208	(S)-Азепан-3-іламід 5-ізопропіл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	326	1,08 (d, 6H) 1,67 - 2,22 (m, 6 H) 3,10 - 3,40 (m, 3 H) 3,88 - 4,43 (m, 3 H) 6,99(s, 1 H)
209	(S)-Азепан-3-іламід 5-етил-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	311	1,17 (t, 3 H) 1,48 - 2,16 (m, 6 H) 2,77 (q, 2 H) 3,19 - 3,47 (m, 3 H) 3,94 - 4,46 (m, 2 H) 6,97(s, 1 H); PX/MC (ES, M+H=311).
210	[1,4]Оксазепан-6-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	361	3,72 (m, 2 H), 3,93 (m, 4 H), 4,49 (m, 1 H), 7,07 (s, 2 H), 7,27 (t, 1 H), 7,41 (t, 2 H), 7,57 (d, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 8,19 (d, 1 H) 9,15 (s, 2 H), 10,84 (s, 1 H)
211	(S)-Азепан-3-іламід 5-трет-бутил-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	339	1,33 (s, 6 H) 1,36 (s, 3 H) 1,44 - 2,07 (m, 6 H) 2,98 - 3,34 (m, 2 H) 3,47 - 3,72 (m, 1 H) 4,19 - 4,31 (m, 1 H) 4,32 - 4,51 (m, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 1 H) 7,91 (s, 1 H)
212	(S)-Азепан-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-уреїдо-тіофен-2-карбонової кислоти	394	1,15 - 2,02 (m, 6 H) 3,52 - 4,05 (m, 5 H) 7,48 (d, J=9,98 Гц, 2 H) 7,68 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 8,06 (s, 1 H)

Приклад 213

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3,4-диметокси-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти

3-аміно-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбонова кислота. До перемішаного розчину метил 3-аміно-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбоксилату (10,0г, 37,3ммоль) в MeOH (40мл) додавали 50мас.% розчин NaOH (20мл). Отриманий в'язкий розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин, відразу після цього його охолоджували до кімнатної температури. Суміш обережно обробляли 2н. HCl розчином до pH~3. Водну фазу ретельно промивали EtOAc (5x) і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували вказану в заголовку кислоту у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Продукт використовува-

ли на наступній стадії без додаткового очищення: PX/MC (ES, M+H=254).

трет-бутил (3S)-3-([3-аміно-5-(4-хлорфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилат. До розчину 3-аміно-5-(4-хлорфеніл)тіофен-2-карбонової кислоти (5,0г, 19,7ммоль) у безводному ДМФА (40мл) додавали трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (3,95г, 19,7ммоль) і HATU (15,0г, 39,4ммоль) при 0°C. Отриманий світло-жовтогогарячий розчин перемішували протягом 10 хвилин при цій температурі, відразу після цього додавали по краплях N,N'-діізопропілетил амін (7,8мл, 43,3ммоль) за допомогою шприца. Після завершення додавання, отриманий жовтогогарячий розчин нагрівали до кімнатної температури й перемішували всю ніч. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O й органічний шар промивали соляним розчином, H₂O і висушували (MgSO₄). При упарюванні

одержували жовте масло. При очищенні за допомогою системи Biotage-Horizon™ (30% EtOAc→45% EtOAc-гексани) одержували необхідний продукт. ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,39 (s, 9H) 1,40-1,45 (m, 1H) 1,46-1,62 (m, 1H) 1,63-1,73 (m, 1H) 1,76-1,87 (m, 1H) 2,65-2,78 (m, 2H) 3,68-3,82 (m, 3H) 6,53 (s, 2H) 6,98 (s, 1H) 7,31 (d, J=6,97Гц, 1H) 7,49 (d, J=8,00Гц, 2H) 7,61 (d, J=8,00Гц, 2H); РХ/МС (ES, М+Н=436).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3,4-диметокси-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти. До розчину трет-бутілі (3S)-3-([3-аміно-5-(4-хлорфеніл)-2-тієніл]карбоніл)аміно)піперидин-1-карбоксилату (1,0 еквів.) у ТГФ (0,5М) додавали 3,4-диметокси-феніл ізоціанат (1,1 еквів.). Отриманий світло-коричневий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, відра-

зу після цього розчинник упарювали. Залишок обробляли 4,0н. розчином НСІ у діоксані (0,5мл) і отриману мутну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. При упарюванні розчинника з наступним очищенням за Гілсоном (20% MeCN-H₂O→98% MeCN-H₂O) одержували необхідний продукт. ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,56-1,76 (m, 2H) 1,83-2,03 (m, 2H) 2,72-2,98 (m, 2H) 3,15-3,35 (m, 2H) 3,39 (s, 6H) 4,10-4,27 (m, 1H) 7,47 (d, J=8,29Гц, 2H) 7,54 (d, J=8,00Гц, 1H) 7,62-7,77 (m, 3H) 7,87 (d, J=8,29Гц, 2H) 8,07 (s, 1H) 8,39 (d, J=7,54Гц, 1H) 8,91-9,05 (m, 2H); РХ/МС (ES, М+Н=516).

Наступні приклади 214-243 синтезували аналогічно до описаного в прикладі 213, використовуючи підходящі вихідні речовини. МС представляє собою М+Н, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
214	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-метокси-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	486	1,40 - 1,90 (m, 4 H) 2,57 - 2,98 (m, 2 H) 2,99 - 3,17 (m, 2 H) 3,32 (s, 3H) 3,90 - 4,48 (m, 1 H) 6,95 (d, 2 H) 7,17 (d, 2H) 7,33 (d, 2 H) 7,60 (d, 2 H) 8,04 - 8,68 (m, 2 H) 9,11 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
215	етил {[5-(4-хлорфеніл)-2-[[3-(3S)-піперидин-3-іламіно]карбоніл]-3-тієніл]аміно}карбоніл}карба мат	452	1,18 (t, 3 H) 1,43 - 2,02 (m, 4 H) 2,53 - 3,27 (m, 4 H) 3,80 - 4,31 (m, 3 H) 7,49 (d, 2 H) 7,62 (d, 2 H) 8,18 - 8,29 (m, 2 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
216	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-(3-піридин-2-іл-уреїдо)-тіофен-2-карбонової кислоти	457	1,45 - 1,73 (m, 2 H) 1,75 - 1,95 (m, 2 H) 2,68 - 2,95 (m, 2 H) 3,21 (dd, J=35,23, 12,06 Гц, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 1 H) 6,97 (dd, J=6,97, 5,27 Гц, 1 H) 7,29 (d, J=8,10 Гц, 1 H) 7,49 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,62 (d, J=8,40 Гц, 2 H) 7,66 - 7,73 (m, 1 H) 8,09 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,22 (dd, J=4,99, 1,22 Гц, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 10,12 (s, 1 H)
217	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-фтор-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	474	1,41 - 1,79 (m, 2 H) 1,75 - 1,95 (m, 2 H) 2,56 - 2,95 (m, 2 H) 2,97 - 3,17 (m, 2 H) 3,90 - 4,48 (m, 1 H) 6,93 - 7,15 (m, 2 H) 7,37 - 7,56 (m, 4 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 8,04 - 8,68 (m, 2 H) 9,11 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H)
218	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-ціано-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	481	1,27 - 1,92 (m, 4 H) 2,64 - 2,95 (m, 2 H) 3,09 - 3,31 (m, 2 H) 3,86 - 4,17 (m, 1 H) 7,15 - 7,82 (m, 9 H) 8,25 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H) 9,67 (s, 1 H)
219	(S)-Піперидин-3-іламід 3-[3-(4-ацетил-феніл)-уреїдо]-5-(4-хлор-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти	498	1,15 - 1,55 (m, 2 H) 1,58 - 1,76 (m, 2 H) 2,17 - 2,34 (m, 3 H) 2,55 - 2,79 (m, 2 H) 2,79 - 3,19 (m, 2 H) 3,82 - 4,11 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,43 (d, J=8,85 Гц, 2 H) 7,49 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 7,69 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 8,04 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,04 - 8,20 (m, 1 H) 8,40 (s, 1 H)
220	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-((1R,2R)-2-феніл-циклопропіл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	496	0,70 - 1,34 (m, 3 H) 1,39 - 2,03 (m, 5 H) 2,56 - 2,99 (m, 2 H) 2,99 - 3,27 (m, 2 H) 3,92 - 4,26 (m, 1 H) 6,97 - 7,31 (m, 5 H) 7,47 (d, 2 H) 7,60 (d, 2 H) 8,05 (d, 1 H) 8,23 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
221	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-(3-феніл-уреїдо)-тіофен-2-карбонової кислоти	456	1,46 - 1,91 (m, 4 H) 2,61 - 3,24 (m, 4 H) 3,84 - 4,33 (m, 1 H) 6,92 (t, 1 H) 7,21 (t, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 4 H) 7,63 (d, 2 H) 8,22 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,26 (s, 1 H)
222	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-диметиламіно-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	499	1,23 - 2,07 (m, 4 H) 2,43 (s, 3H) 2,44 (s, 3 H) 2,61 - 2,96 (m, 2 H) 3,08 - 3,35 (m, 2 H) 3,92 - 4,48 (m, 1 H) 8,03 - 8,37 (m, 9 H) 8,63 (s, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H)
223	(S)-Піперидин-3-іламід 3-(3-бензоїл-уреїдо)-5-(4-хлор-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти	484	1,53 - 1,94 (m, 2 H) 1,83 - 2,08 (m, 1 H) 2,68 - 3,05 (m, 1 H) 3,84 - 4,41 (m, 5 H) 7,35 - 7,82 (m, 8 H) 8,05 (d, 2 H)
224	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(2,6-дифтор-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	492	1,44 - 2,04 (m, 4 H) 3,14 - 3,67 (m, 4 H) 4,07 - 4,29 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 8,19 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H)
225	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-метокси-2-метил-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	500	1,25 - 1,92 (m, 4 H) 2,94 (s, 3 H) 2,98 - 3,18 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 3,91 - 4,18 (m, 1 H) 6,44 - 6,86 (m, 3 H) 7,15 - 7,27 (m, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,55 - 7,69 (m, 2 H) 8,09 (d, J=7,35 Гц, 1 H) 8,23 (s, 1 H)
226	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(2-фтор-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	474	1,18 - 1,89 (m, 2 H) 2,50 - 2,76 (m, 2 H) 3,47 - 4,44 (m, 5 H) 7,00 - 7,31 (m, 4 H) 7,46 (d, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,92 (d, J=7,91 Гц, 1 H) 8,22 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
227	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3,5-диметил-ізоксазол-4-іл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	475	1,44 - 1,93 (m, 4 H) 2,13 (s, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 2,70 - 3,26 (m, 4 H) 3,88 - 4,50 (m, 1 H) 7,55 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,68 (d, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,30 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 10,43 (s, 1 H)
228	(S)-Піперидин-3-іламід 3-(3-бензо[1,3]діоксол-5-іл-уреїдо)-5-(4-хлор-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти	500	1,47 - 2,02 (m, 4 H) 2,67 - 3,28 (m, 4 H) 4,05 - 4,29 (m, 1 H) 5,75 - 6,12 (m, 2 H) 6,63 - 6,99 (m, 3 H) 7,11 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 (d, J=2,45 Гц, 1 H) 7,58 (d, J=8,67 Гц, 1 H) 7,72 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 8,25 (d, J=7,91 Гц, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H)
229	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3-фтор-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	474	1,23 - 2,06 (m, 4 H) 2,47 - 2,95 (m, 2 H) 2,97 - 3,38 (m, 2 H) 3,88 - 4,36 (m, 1 H) 7,05 - 7,86 (m, 9 H)
230	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(1-феніл-етил)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	484	1,31 (d, J=6,97 Гц, 3 H) 1,47 - 2,01 (m, 4 H) 2,60 - 2,92 (m, 2 H) 3,01 - 3,76 (m, 2 H) 3,95 - 4,33 (m, 1 H) 4,44 - 5,00 (m, 1 H) 7,06 - 7,18 (m, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 8,09 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H)
231	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-нітро-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	501	1,37 - 1,92 (m, 4 H) 2,58 - 3,25 (m, 4 H) 3,91 - 4,39 (m, 1 H) 7,50 (d, 2 H) 7,59 - 7,81 (m, 4 H) 8,16 (d, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 10,50 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
232	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-трифторметил-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	524	1,33 - 2,03 (m, 4 H) 2,71 - 3,05 (m, 2 H) 3,03 - 3,37 (m, 2 H) 4,05 - 4,53 (m, 1 H) 7,18 - 7,90 (m, 9 H) 8,29 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,76 (s, 1 H)
233	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3-ціано-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	481	1,64 - 2,05 (m, 4 H) 2,88 - 3,40 (m, 4 H) 4,17 - 4,48 (m, 1 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,68 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,10 - 8,21 (m, 2 H) 8,42 (d, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,85 (s, 1 H)
234	Етиловий ефір 4-{3-[5-(4-хлор-феніл)-2-((S)-піперидин-3-ілкарбамоїл)-тіофен-3-ил]-уреїдо}-бензойної кислоти	528	1,24 (t, 3 H) 1,46 - 1,71 (m, 2 H) 1,73 - 1,93 (m, 2 H) 2,60 - 2,91 (m, 2 H) 3,02 - 3,30 (m, 2 H) 4,04 - 4,15 (m, 1 H) 4,21 (q, 2 H) 7,49 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 7,56 - 7,70 (m, 4 H) 7,84 (d, J=8,85 Гц, 2 H) 8,20 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H)
235	(S)-Піперидин-3-іламід 3-[3-(4-бензилокси-феніл)-уреїдо]-5-(4-хлор-феніл)-тіофен-2-карбонової кислоти	562	1,33 - 1,99 (m, 4 H) 2,58 - 2,97 (m, 2 H) 3,02 - 3,30 (m, 2 H) 3,88 - 4,28 (m, 1 H) 4,85 - 5,11 (m, 2 H) 6,71 - 7,71 (m, 14 H) 8,13 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 9,71 (s, 1 H) 10,21 (s, 1 H)
236	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(4-фенокси-феніл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	548	1,35 - 1,97 (m, 4 H) 2,62 - 2,89 (m, 2 H) 3,04 - 3,25 (m, 2 H) 3,95 - 4,23 (m, 1 H) 6,83 - 6,97 (m, 5 H) 7,03 (t, J=7,35 Гц, 1 H) 7,22 - 7,35 (m, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 4 H) 7,59 - 7,69 (m, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H) 10,28 (s, 1 H)
237	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(3-метил-5-феніл-ізоксазол-4-іл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	537	1,16 - 1,94 (m, 4 H) 2,64 - 2,88 (m, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,08 - 3,32 (m, 2 H) 3,97 - 4,30 (m, 1 H) 6,92 - 7,92 (m, 10 H) 8,11 - 8,32 (m, 1 H)

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
238	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-((1S,2R)-2-феніл-циклопропіл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	496	0,76 - 1,96 (m, 8 H) 2,53 - 2,82 (m, 2 H) 3,57 - 4,03 (m, 3 H) 6,89 - 7,28 (m, 8 H) 7,38 - 7,50 (m, 1 H) 7,54 - 7,69 (m, 1 H) 8,22 (s, 1 H)
239	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-(2,6-дихлор-піридин-4-іл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	525	1,53 - 2,03 (m, 4 H) 2,78 - 3,06 (m, 2 H) 3,41 - 3,91 (m, 3 H) 7,47 - 7,90 (m, 9 H)
240	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-[3-((S)-1-(2,2,2-трифтор-ацетил)-піперидин-3-іл)-уреїдо]-тіофен-2-карбонової кислоти	559	1,00 - 2,11 (m, 8 H) 2,99 - 4,28 (m, 10 H) 7,25 - 7,53 (m, 2 H) 7,54 - 7,77 (m, 2 H) 8,22 (d, J=6,40 Гц, 1 H)
241	5-(4-Хлорфеніл)-3-({[(фенілсульфоніл)аміно]карбоніл}аміно)-N-[(3S)-піперидин-3-іл]тіофен-2-карбоксамід	520	1,34 - 2,04 (m, 4 H) 2,57 - 2,89 (m, 2 H) 2,96 - 3,30 (m, 2 H) 3,94 - 4,30 (m, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,48 - 7,70 (m, 4 H) 7,71 - 7,81 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 2 H) 7,97 (s, 1 H) 8,35 (d, J=7,72 Гц, 1 H)
242	5-(4-Хлорфеніл)-3-({[(4-метилфеніл)сульфоніл]аміно}карбоніл)аміно)-N-[(3S)-піперидин-3-іл]тіофен-2-карбоксамід	534	1,57 - 1,81 (m, 2 H) 1,82 - 1,98 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 2,78 - 2,94 (m, 2 H) 3,18 - 3,36 (m, 2 H) 4,10 - 4,24 (m, 1 H) 7,46 (d, J=8,29 Гц, 2 H) 7,54 (d, J=8,67 Гц, 2 H) 7,69 (d, J=8,00 Гц, 2 H) 7,87 (d, J=8,29 Гц, 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,38 (d, J=7,72 Гц, 1 H) 8,95 (s, 2 H)
243	5-(4-хлор-феніл)-3-(3-циклогексил-уреїдо)-тіофен-2-карбонової кислоти (S)-піперидин-3-іламід	462	0,81 - 1,34 (m, 8 H) 1,35 - 1,96 (m, 7 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,24 - 3,73 (m, 3 H) 7,51 (d, J=8,48 Гц, 2 H) 7,59 - 7,72 (m, 3 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H)

Приклад 244

N-(5-феніл-3-[(3S)-піперидин-3-іламіно]карбоніл)-2-тієнілгідразинкарбоксамід

До розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилату [отриманого, як описано в прикладі 15] (200мг, 0,5ммоль) у ТГФ (1,0мл) додавали 1,1'-карбоніл діімідазол (240мг, 1,5ммоль). Отриманий каламутний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, відразу після цього розчин NH₂NH₂ у ТГФ (200мкл в 1мл ТГФ) додавали й отриманий темний розчин перемішували протягом 10 годин при кімнатній температурі. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O й органічний шар промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували трет-бутил (3S)-3-[(2-[(гідрaziнокарбоніл)аміно]-5-

феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат у вигляді жовтого залишку. Залишок обробляли 4,0н. розчином HCl у діоксані (2мл) і отриману мутну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. При упарюванні розчинника з наступним очищенням за Гілсоном (5% MeCN-H₂O→98% MeCN-H₂O) одержували необхідний продукт. ¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,49-1,74 (m, 3H) 1,84-1,97 (m, 2H) 2,74-3,07 (m, 2H) 3,29 (dd, J=34,76, 11,77Гц, 2H) 4,04-4,30 (m, 1H) 7,27 (t, J=7,25Гц, 1H) 7,41 (t, J=7,63Гц, 2H) 7,55 (d, J=7,16Гц, 2H) 7,80 (s, 1H) 8,12 (s, 1H) 8,66 (s, 2H); PX/МС (ES, M+H=360).

Приклади 245-247 здійснювали аналогічно, застосовуючи підходящі вихідні речовини, але використовуючи гідроксиламін замість гідразину. МС

представляє собою M+N, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
245	3-{{[(гідроксіаміно)-карбоніл]аміно}-5-феніл-N-[(3S)-піперидин-3-іл]тіофен-2-карбоксамід	361	1,66 - 1,66 (m, 2 H) 1,88 - 1,90 (m, 2 H) 2,84 - 2,85 (m, 2 H) 3,68 - 3,69 (m, 2 H) 4,20 - 4,21 (m, 1 H) 7,47 - 7,48 (m, 2 H) 7,68 - 7,68 (m, 3 H) 8,31 - 8,31 (s, 1 H) 8,96 - 8,97 (br s, 1 H) 9,08 - 9,09 (br s, 1 H) 9,26 - 9,29 (d, 2 H) 11,08 - 11,10 (s, 1 H)
246	5-(4-хлорфеніл)-3-{{[(гідроксіаміно)карбоніл]аміно}-N-[(3S)-піперидин-3-іл]тіофен-2-карбоксамід	396	1,41 - 1,69 (m, 2 H) 1,69 - 1,94 (m, 2 H) 2,59 - 2,91 (m, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 1 H) 3,83 - 3,99 (m, 1 H) 4,02 - 4,20 (m, 1 H) 7,46 (d, J=4,71 Гц, 1 H) 7,49 (d, J=4,71 Гц, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 7,62 (d, J=8,48 Гц, 1 H) 7,67 (d, J=8,67 Гц, 1 H) 8,16 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,25 (s, 1 H)
247	2-{{[(гідроксіаміно)-карбоніл]аміно}-5-феніл-N-[(3S)-піперидин-3-іл]тіофен-3-карбоксамід	361	1,39 - 1,79 (m, 2 H) 1,79 - 2,16 (m, 2 H) 2,76 - 2,98 (m, 4 H) 3,09 - 3,45 (m, 2 H) 3,95 - 4,06 (m, 1 H) 4,09 - 4,26 (m, 1 H) 7,28 (t, J=7,35 Гц, 1 H) 7,36 - 7,51 (m, 3 H) 7,56 (d, J=8,40 Гц, 2 H) 7,68 (d, J=7,35 Гц, 2 H) 7,74 (s, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 8,18 (d, J=7,54 Гц, 1 H)

Приклад 248

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-сульфонової кислоти трет-бутил (3S)-3-{{[(5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. 5-Хлортіофен-2-сульфоніл хлорид (1г, 4,6062ммоль), трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат (1,1070г, 5,5274ммоль) і 20мл дихлорметану додавали в колбу об'ємом 50мл із круглим дном. Потім додавали діізопрошлетиламін при перемішуванні. Залишали перемішуватися протягом 1 години. Реакційну суміш промивали водою, потім висушували над MgSO₄. Фільтрували й фільтрат концентрували насухо; 1,75г, 99%, 4,60ммоль. ¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 4,94 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 7,45 (d, 1H).

трет-бутил (3S)-3-{{[(3-аміно-5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. Трет-бутил (3S)-3-{{[(5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат (1г, 2,7330ммоль) і 10мл ТГФ додавали до колбу об'ємом 25мл у безводних умовах й в атмосфері азоту. Охолоджували до -75°C і повільно по краплях додавали n-BuLi (2,5М, 2,19мл, 5,4660ммоль). Залишали повільно нагрітися до -20°C. Повільно додавали 2,4,6-триізопропілбензолсульфоніл азид, у вигляді розчину в 5мл безводного ТГФ, при -20°C. Реакційну суміш залишали нагрітися до кімнатної температури. Додавали 10мл води. Органічний шар відокремлювали від водного шару. Водний шар екстрагували дихлорметаном, і об'єд-

нували органічні фракції. До них додавали бромід гексадецилтри-н-бутилфосфонію (1,387г, 2,733ммоль), потім повільно по краплях борогідрид натрію (1,199г, 3,1703ммоль) в 5мл води. Перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш екстрагували етилацетатом. Органічні промивання концентрували. Розділяли шляхом РХСТ із нормальною фазою; 0-50% В (Арексани, ВЕ tOAc), 2,822г, 25,4%, ¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,04 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,86 (s, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,60 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 7,55 (d, 1H).

трет-бутил (3S)-3-{{[(3-амінокарбоніл)аміно]-5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. Трет-бутил (3S)-3-{{[(3-аміно-5-хлор-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат (427,8мг, 1,08ммоль) і 10мл безводного ТГФ додавали в безводну колбу, яка продувається азотом, об'ємом 25мл. Трихлорацетилізоціанат (0,385мл, 3,24ммоль, 3 екв.) додавали по краплях за допомогою шприца при перемішуванні. Цю реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, і потім розчинник видаляли у вакуумі. Надлишок реагенту видаляли у високому вакуумі, одержуючи трет-бутил (3S)-3-{{[(5-хлор-3-{{[(трихлорацетил)аміно]карбоніл]аміно}-2-тієніл)сульфоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. Залишок розчиняли в 5мл метанолу, потім додавали 2М аміак у метанолі (1,62мл, 3,24ммоль, 3 екв.). Перемішували 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі. Очищали за допомогою РХСТ, використовуючи колонкові з нормальною фазою, 50-

100% В (А=тексани, В=Етилацетат). Продукт елюювався при ~90%В. Одержували 248,2мг продукту. ¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,22 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,71 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 2,82 (m, 2H) 3,19 (m, 1H), 3,73 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,53 (s, 1H).

трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-2-тієніл)сульфоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. Трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-хлор-2-тієніл)сульфоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

(0,1156г, 0,2634ммоль), фенілборонову кислоту (0,0642г, 0,2634ммоль, 2 екв.), карбонат цезію (0,0304г, 0,2634ммоль, 3 екв.) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) додавали в колбу з круглим дном об'ємом 25мл, з магнітною мішалкою. Додавали 1мл води й 3мл діоксану. Нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Реакції дозволяли охолонути. Водний шар видаляли. Органічний шар концентрували й очищали шляхом РХСТ на колонку з нормальною фазою. Проганяли розчинник із градієнтом від 60-70%В тексани ,

В=Етилацетат). Виділяли 20мг. ¹Н ЯМР (300МГц, CDCl₃) δ част. на млн. 1,35 (s, 9H), 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,72 (s, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,53 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-3-уреїдо-тіофен-2-сульфонової кислоти. трет-бутил (3S)-3-[(3-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-2-тієніл)сульфоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (20мг) перемішували в 1мл 4н. HCl в MeOH протягом 2 годин. Розчинники упарювали й залишок поміщали у високий вакуум, одержуючи вказану в заголовку сполуку, 15мг, гідрохлорид. ¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,53 (m, 2H), 1,79 (d, 2H), 2,78 (q, 2H), 3,13 (t, 2H), 3,69 (m, 2H), 6,79 (s, 2H), 7,46 (m, 3H), 7,67 (d, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,77 (s, 2H). РХМС (ES, M+N=381).

Приклад 249 одержували аналогічно, використовуючи 3-фторфеніл боронову кислоту замість фенілборонової кислоти. МС представляє собою M+N, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ Н ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
249	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(3-фторфеніл)-3-уреїдо-тіофен-2-сульфонової кислоти	399	1,53 (m, 2 H), 1,81 (d, 2 H), 2,79 (m, 2 H), 3,16 (t, 2 H), 6,77 (s, 2 H), 7,31 (s, 1 H), 7,54 (m, 3 H), 8,21 (s, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,62 (m, 2 H)

Приклад 250

(S)-Піперидин-3-іламід 5-піперидин-1-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти

трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піперидин-1-іл-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат

[отриманий, як описано в прикладі 15] (0,5г, 1,12ммоль) і 5мл ДМФА додавали в колбу об'ємом 25мл. Потім додавали 1мл піперидину, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Після цього до реакційної суміші додавали воду, осаджуючи неочищений продукт, і його фільтрували. Тверду речовину очищали за допомогою РХСТ із нормальною фазою; градієнт 30-70% В (А=тексани, В=Е tOAc), 2433г, ¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,50 (m, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,86 (q, 2H), 3,00 (t, 4H), 3,15 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,36 (s, 7H), 6,57 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,02 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 10,64 (s, 1H). РХМС (ES, M+N=452).

5-Піперидин-1-іл-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти (S)-піперидин-3-іламід, трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-піперидин-1-іл-3-тієніл)карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат (243,3мг, 0,5388ммоль) розчиняли в 3мл метанолу. Додавали 4н. HCl у діоксані (2мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі. Продукт поміщали у високий вакуум на декілька годин; 240,2мг, 0,6192ммоль, ¹Н ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ част. на млн. 1,50 (m, 2H), 1,63 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,86 (q, 2H), 3,00 (t, 4H), 3,15 (d, 1H), 3,26 (d, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,36 (s, 7H), 6,57 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,02 (m, 1H), 9,16 (m, 1H), 10,64 (s, 1H). РХМС (ES, M+N=352).

Приклад 251

(S)-Азепан-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти

етил 3-нітрилоаланінат. До перемішаного розчину етил (2E)-ціано(гідроксііміно)ацетату (10г) в H₂O (30мл) і насиченого водн. NaHCO₃ (60мл) порціями додавали дитіоніт натрію (35г) протягом 10 хвилин. Каламутний жовтий розчин перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, відразу після цього додавали NaCl й отриману суспензію перемішували додатково протягом 15 хвилин при кімнатній температурі. Суміш розводили CH₂Cl₂ і водну фазу екстрагували CH₂Cl₂ (4х). Органічні екстракти висушували (MgSO₄) і упарювали, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла (вихід 25%), яке безпосередньо використовували на наступній стадії.

етил N-бензоіл-3-нітрилоаланінат. До перемішаного розчину етил 3-нітрилоаланінату (1,14г) в CH₂Cl₂ (18мл) при 0°C додавали BzCl (1,2мл) і Et₃N (2,3мл). Отриманий каламутний жовтогогарячий

розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, відразу після цього його розводили EtOAc і промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували темно-коричнєве масло, яке очищали за Гілсоном (5%-95% MeCN-H₂O), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 55%). PX/MC (ES, M+N=233).

етил 5-аміно-2-феніл-1,3-тіазол-4-карбоксилат. До перемішаного розчину етил N-бензоіл-3-нітрилоаланінату (1,0г) у безводному толуолі (20мл) додавали реагент Лавесона (1,8г) і отриману суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш розводили EtOAc й органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні розчинників одержували коричневе масло. При очищенні за Гілсоном (5%-95% MeCN-H₂O) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (35%). PX/MC (ES, M+N=249).

етил 2-феніл-5-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат. До перемішаного розчину етил 5-аміно-2-феніл-1,3-тіазол-4-карбоксилату (50мг) у безводному ТГФ (1мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (24мкл) повільно протягом 5 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації (вихід 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC (ES, M+N=436).

трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-феніл-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилат. До розчину етил 2-феніл-5-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (40мг) у безводному ТГФ (2мл) додавали за допомогою канюлі розчин [Me₃Al і трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат] у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me₃Al (2,0М у гексанах, 500мкл) до розчину трет-бутил (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилату в 5мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартовування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% HgO/MeCN) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 50%). PX/MC (ES, M+N=460).

(S)-Азепан-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти. Розчин трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-феніл-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилату (30мг) в 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (3мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиня-

ли в H₂O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід). ¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ част. на млн. 0,85-2,04 (м, 6H) 2,84-3,21 (м, 3H) 3,72-3,98 (м, 1H) 4,10-4,58 (м, 1H) 7,26-7,50 (м, 3H) 7,81-7,95 (м, 2H) 8,23 (d, J=8,85Гц, 1H); PX/MC (ES, M+N=361).

Приклад 252

Азепан-3-іламід 2-метил-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти

етил 5-аміно-2-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилат. До перемішаного розчину етил N-ацетил-3-нітрилоаланінату (1,0 екв.) у безводному толуолі (40мл) додавали реагент Лавесона (0,5 екв.) і отриману суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш розводили EtOAc й органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні розчинників одержували коричневе масло. При очищенні за Гілсоном (5%-95% MeCN-H₂O) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (50%). PX/MC (ES, M+N=187).

етил 2-метил-5-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилат.

До перемішаного розчину етил 5-аміно-2-метил-1,3-тіазол-4-карбоксилату (1 екв.) у безводному ТГФ (10мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (1 екв.) повільно протягом 5 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації (вихід 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. PX/MC (ES, M+N=374).

трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилат. До розчину етил 2-метил-5-(((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (1 екв.) у безводному ТГФ (20мл) додавали за допомогою канюлі розчин [Me₃Al й (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилат] у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me₃Al (2,0М у гексанах, 4 екв.) до розчину (3S)-3-аміноазепан-1-карбоксилату (4 екв.) в 25мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартовування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H₂O, водний шар екстрагували EtOAc (3х) і об'єднані органічні екстракти промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% H₂O/MeCN) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 50%). PX/MC (ES, M+N=398).

Азепан-3-іламід 2-метил-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти. Розчин трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-метил-1,3-тіазол-4-іл]карбоніл)аміно]азепан-1-карбоксилату (1 екв.) в 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (20мл) перемішували про-

тягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H_2O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід). 1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 300МГц) δ част. на млн. 0,80-2,00 (m, 6H) 2,48 (s,

3H) 2,78-3,16 (m, 3H) 3,70-4,20 (m, 2H). PX/MC (ES, M+N=298).

Приклад 253 здійснювали аналогічно до прикладу 252, використовуючи підходящі вихідні речовини. MC представляє собою M+N, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	MC	1H ЯМР (300 МГц; d_6 -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
253	(S)-Піперидин-3-іламід 2- <i>n</i> -толіл-5-уреїдо-тіазол-4-карбонової кислоти	360	2,04 (s, 3 H) 2,94 - 3,26 (m, 4H) 3,72 - 3,98 (m, 1 H) 4,20-4,58 (m, 1 H) 7,36 (d, 2 H) 7,95 (d, 2 H) 8,23 (d, 1 H)

Приклад 254

(S)-Піперидин-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-оксазол-4-карбонової кислоти етил 5-аміно-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксилат. До перемішаного розчину етил N-бензоїл-3-нітрилоаланінату (1,0г) у безводному діоксані (20мл) додавали розчин HCl у діоксані (4,0M, 20мл) і отриману суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 10 годин. При упарюванні розчинника одержували необхідний продукт у вигляді білої твердої речовини; PX/MC (ES, M+N=233).

етил 2-феніл-5-((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно-1,3-оксазол-4-карбоксилат. До перемішаного розчину етил 5-аміно-2-феніл-1,3-оксазол-4-карбоксилату (300мг, 1,29ммоль) у безводному ТГФ (2,6мл) додавали трихлорацетил ізоціанат (153мкл, 1,29ммоль) повільно протягом 5 хвилин. Після завершення додавання утворювався осад і реакційну суміш додатково перемішували протягом 1 години. Необхідний продукт одержували шляхом фільтрації (вихід 99%) у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення PX/MC (ES, M+N=421).

трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. До розчину етил 2-феніл-5-((трихлорацетил)аміно)карбоніл)аміно-1,3-оксазол-4-карбоксилату (320мг, 1,2ммоль) у безводному ТГФ (10мл) додавали за допомогою канюлі розчин $[Me_3Al]$ і трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилат у ТГФ (отриманий шляхом обережного додавання Me_3Al (2,0M у гексанах, 6,2мл, 12,3ммоль) до розчину трет-бутил (3S)-3-амінопіперидин-1-карбоксилату (1,29г, 6,45ммоль) в 20 мл ТГФ при 0°C і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин). Отриманий жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і для загартування реакції повільно додавали 10% водний розчин сегнетової солі. Суміш розподіляли між EtOAc й H_2O , водний шар екстрагували EtOAc (3x) і об'єднані органічні екстракти промивали H_2O , соляним розчином і висушували ($MgSO_4$). При упарюванні

одержували світло-жовту тверду речовину. При очищенні за Гілсоном (5%-95% $H_2O/MeCN$) одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (вихід 50%). PX/MC (ES, M+N=460).

(S)-Піперидин-3-іламід 2-феніл-5-уреїдо-оксазол-4-карбонової кислоти. Розчин трет-бутил (3S)-3-[[5-[(амінокарбоніл)аміно]-2-феніл-1,3-оксазол-4-іл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилату (20мг) в 4,0н. HCl в 1,4-діоксані (3мл) перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Каламутний розчин розводили безводним метанолом і розчинники видаляли у вакуумі. Залишок розчиняли в H_2O і поміщали в ліофілізатор, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (кількісний вихід). 1H ЯМР (300МГц, ДМСО- d_6) 1,50-1,70 (m, 2H) 1,80-2,03 (m, 2H) 3,04-3,40 (m, 5H) 7,10-7,65 (m, 5H). PX/MC (ES, M+N=329).

Приклад 255

Етиловий ефір {2-фтор-4-[4-((S)-піперидин-3-ілкарбамоїл)-5-уреїдо-тіофен-2-іл]-феніл}-карбамоїнової кислоти

трет-бутил (3S)-3-[[2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. трет-бутил (3S)-3-[[2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-бром-3-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат [отриманий, як описано в прикладі 15] (2,0г, 4,474ммоль), додавали до пінаколату дибору (1,7г, 6,711ммоль), Na_2CO_3 (1,42г, 13,422ммоль), Na (738,2мг, 4,921ммоль), CuI (25мг, кат.), і $PdCl_2(dppf)$ (100мг, 0,134ммоль) у реакційну колбу. Тверді речовини диспергували в 60мл безводного MeOH й 2мл безводного ацетону, дегазували у вакуумі, потім продували азотом. Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 30 хвилин. PX-MC показала ~31% боронової кислоти, ~13% дебромованої сполуки, ~51% боронату, і 5% димеру. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, і упарювали, одержуючи 3,2г продукту у вигляді світло-зеленого порошку.

трет-бутил (3S)-3-[[2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-{4-[(етоксикарбоніл)аміно]-3-фторфеніл}-3-тієніл]карбоніл)аміно]піперидин-1-карбоксилат. трет-бутил (3S)-3-[[2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3-тієніл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат (800мг, ефективний <450мг, 0,91ммоль), етил (4-бром-4-фторфеніл) карбамат (393мг, 1,5ммоль), Cs₂CO₃ (1,3г, 4,0ммоль), і Pd(PPh₃)₄ (70мг, 0,06ммоль) диспергували в діоксані (4мл), і воді (1мл) у реакційну посудину. Реакційна посудина дегазували у вакуумі й доповнювали азотом, потім нагрівали до 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури й концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМСО, фільтрували, і потім очищали за допомогою препаративної РХ, одержуючи вказану в заголовку сполуку (79мг).

Етиловий ефір {2-фтор-4-[4-((S)-піперидин-3-ілкарбамоіл)-5-уреїдо-тіофен-2-іл]-феніл}-карбамінової кислоти, трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-{4-

[(етоксикарбоніл)аміно]-3-фторфеніл}-3-тієніл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилату (79мг, ммоль) розчиняли в 2мл MeOH, і завантажували 2мл 4н. HCl/діоксану. Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин, концентрування у вакуумі, і очищали за допомогою ?, одержуючи вказану в заголовку сполуку (65,0мг, 13% (3 стадії)). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО); 10,91 (s, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,31 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (br, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,17 (d, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,24 (t, 3H). РХМС (ES, M+H=450).

Наступні приклади 256-258 у нижчеподаній таблиці одержували за допомогою методики, аналогічної до описаної в прикладі 255, використовуючи підходящі вихідні речовини. МС представляє собою M+H, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
256	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-ацетил-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	387	10,99 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 2H), 7,71 (d, 2H), 7,10 (br, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,30 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,94 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,93 (d, 2H), 1,67 (m, 2H).
257	Етиловий ефір {2,6-дифтор-4-[4-((S)-піперидин-3-ілкарбамоіл)-5-уреїдо-тіофен-2-іл]-феніл}-карбамінової кислоти	468	10,95 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,13 (br, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,09 (q, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,96 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,22 (t, 3H).

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
258	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-аміно-3,5-дифтор-феніл)-2-уреїдо-тіофен-3-карбонової кислоти	396	10,84 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,64 (m, 2H).

Приклад 259

(S)-Піперидин-3-іламід 2-((аміно-[(E)-толуол-4-сульфоніліміно]-метил)-аміно)-5-фенілтіофен-3-карбонової кислоти

N-[1-Аміно-1-метилсульфаніл-мет-(E)-иліден]-4-метил-бензолсульфонамід. Розчин N-(біс-метилсульфаніл-метил)-4-метил-бензолсульфонамід (500мг, 1,8ммоль) у безводному ацетонітрилі (30мл) продували газоподібним аміаком при 0°C протягом 2 годин. При нагріванні розчину до кімнатної температури, необхідний продукт осаджували й збирали шляхом фільтрації.

(S)-Піперидин-3-іламід 2-((аміно-[(E)-толуол-4-сульфоніліміно]-метил)-аміно)-5-фенілтіофен-3-карбонової кислоти. До розчину трет-бутил (3S)-3-[(2-[(амінокарбоніл)аміно]-5-феніл-3-

тієніл]карбоніл)аміно}піперидин-1-карбоксилату [як отриманий у прикладі 15] (95мг, 0,23ммоль) в NMP (1,1мл) додавали N-[1-аміно-1-метилсульфаніл-мет-(E)-иліден]-4-метил-бензолсульфонамід (57,5мг, 0,23ммоль) і отриманий розчин нагрівали при 160°C протягом 24 годин. Отриманий темний розчин розводили EtOAc й H₂O. Органічний шар промивали H₂O, соляним розчином і висушували (MgSO₄). При упарюванні одержували темний залишок, який очищали за Гілсоном ВЕЖХ (MeCN-H₂O 5%→95%), одержуючи вказану в заголовку сполуку (вихід 7%).

Приклад 260 здійснювали аналогічно, використовуючи N-[1-аміно-1-метилсульфаніл-мет-(E)-иліден]-ціанамід. МС представляє собою M+H, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
260	[(3R)-Піперидин-3-іл]тіофен-3-карбоксамід 2-{{(E)-аміно(ціаноіміно)-метил}аміно}-5-феніл-N-	369	1,14 - 1,94 (m, 4 H) 2,55 - 2,87 (m, 2 H) 3,73 - 4,10 (m, 3 H) 6,74 - 7,79 (m, 7 H)

Приклад 261

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти піразин-2-карбогідрозид. До перемішаного розчину метил піразин-2-карбоксилату (11,1г, 80ммоль) в 140мл EtOH додавали гідрат гідрозину (15,6мл, 320ммоль). Отриманий розчин нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й висушували у високому вакуумі, одержуючи вказаний у заголовку амід (11,1г, 100%) у вигляді білої твердої речовини. Продукт використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 10,1, br s, 1H; δ 9,12, d, 1H; δ 8,83, d, 1H; δ 8,70, dd, 1H; δ 4,64, br s, 2H), PX/MC (APCI, ES, M+H=139).

піразин-2-карбоніл азид, піразин-2-карбогідрозид (11,1г, 80ммоль) розчиняли в 140мл води й завантажували 6н. HCl (13,3мл, 80ммоль) і охолоджували до 0°C. До реакційної суміші, що переміли, додавали розчин нітрит натрію (8,3г, 120ммоль) в 80мл води повільно додавали протягом 15-30 хвилин, використовуючи краплинну лійку. Після завершення додавання реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури й перемішували додатково протягом 5 годин. Розчин нейтралізували шляхом обережного додавання твердого NaHCO₃ й, потім екстрагували CHCl₃ (3x). Об'єднані органічні фракції висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували й висушували у високому вакуумі протягом ночі, одержуючи 2,5г (21%) вказаний у заголовку ацил азид. Продукт використовували на наступних стадіях без додаткового очищення. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 9,30, d, 1H; δ 9,03, d, 1H; δ 8,90, dd, 1H).

трет-бутил (3S)-3-[(5-феніл-2-[(піразин-2-іламіно)карбоніл]аміно)-3-тієніл]карбоніл]аміно}азепан-1-карбоксилат. Розчин трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно}азепан-1-карбоксилату [отриманого, як описано в прикладі 1] (0,71г, 1,7ммоль) і піразин-2-карбоніл азиду (0,5г, 3,4ммоль) в 20мл безводного DME нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й неочищений продукт очищали за допомогою ISCO PXCT (40-60% EtOAc/гексани), одержуючи 0,45 г (50%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 12,6, br s, 0,5H; δ 12,5, br s, 0,5H; δ 10,94, s, 0,5H; δ 10,92, s, 0,5H; δ 8,93, s, 0,5H; δ 8,90, s, 0,5H; δ 8,34, d, 1H; δ 8,30, t, 1H; δ 8,08, d, 0,5H; δ 7,94, d, 0,5H; δ 7,91, s, 0,5H; δ 7,82, s, 0,5H; δ 7,60, d, 2H; δ 7,43, t, 2H; δ 7,29, t, 1H; δ 4,27, m, 0,5H; δ 4,19, m,

0,5H; δ 3,69, m, 1H; δ 3,45, m, 1H; δ 3,20, m, 2H; δ 1,79, m, 3H; δ 1,60, m, 2H; δ 1,43, s, 4,5H; δ 1,38, s+m, 5,5H), PX/MC (APCI, ES, M+H=537).

(S)-Азепан-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти. До перемішаного розчину трет-бутил (3S)-3-[(5-феніл-2-[(піразин-2-іламіно)карбоніл]аміно)-3-тієніл]карбоніл]аміно}азепан-1-карбоксилату (0,45г, 0,84ммоль) в 10мл MeOH додавали 10мл (40ммоль) 4,0н. HCl у діоксані. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок частково перекристалізовували шляхом розтирання в порошок у дефлегмованому 2-пропанолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яка представляла собою світло-жовтогогарячу тверду речовину (0,30г, 75%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 12,6, br s, 1H; δ 10,9, s, 1H; δ 9,49, br s, 1H; δ 9,20, br s, 1H; δ 8,88, s, 1H; δ 8,51, d, 1H; δ 8,36, dd, 1H; δ 8,30, d, 1H; δ 8,07, s, 1H; δ 7,62, d, 2H; δ 7,43, t, 2H; δ 7,29, t, 1H; δ 4,42, m, 1H; δ 3,33, m, 1H; δ 3,23, m, 2H; δ 3,10, m, 1H; δ 2,02, m, 1H; δ 1,86, m, 4H; δ 1,62, m, 1H;), PX/MC (APCI, ES, M+H=437).

Приклад 262

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. До перемішаного розчину 2-аміно-5-фенілтіофен-3-карбонової кислоти [отриманої, як описано в прикладі 1] (6,2г, 28,3ммоль) в 40мл безводного ДМФА додавали трет-бутиловий ефір (S)-3-аміноазепан-1-карбонової кислоти (6,2г, 28,3ммоль) і BOP (18,8г, 42,4ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин розводили водою й EtOAc. Органічний шар відокремлювали й відкидали. Водний шар, що залишився, екстрагували EtOAc (2x) і потім об'єднані органічні екстракти об'єднували й промивали соляним розчином. Отриманий EtOAc розчин висушували над Na₂SO₄, фільтрували, і концентрували у вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину. Очищення здійснювали шляхом флеш Biotage PXCT (SiO₂, 33% EtOAc/гексани), одержуючи 5,0г (44%) не зовсім білу тверду речовину. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 7,64, s, 1H; δ 7,49, br s, 2H; δ 7,47, d, 1H; δ 7,40, t, 2H; δ 7,35, t, 2H; δ 7,17, t, 1H; δ 3,74, m, 2H; δ 2,79, m, 2H; δ 1,88, m, 1H; δ 1,74, m, 1H; δ 1,44, m, 3H; δ 1,39, s, 9H), PX/MC (APCI, ES, M+H=402).

трет-бутил (3S)-3-[(5-феніл-2-[(піразин-2-іламіно)карбоніл]аміно)-3-тієніл]карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилат. Розчин трет-бутил (3S)-3-[(2-аміно-5-феніл-3-тієніл)карбоніл]аміно}піперидин-1-карбоксилату

(2,0г, 5ммоль) і піразин-2-карбоніл азиду (1,5г, 10ммоль) в 20мл безводного DME нагрівали в колбі зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску й неочищений продукт очищали за допомогою ISCO PXCT (40-60% EtOAc/гексани), одержуючи 2,0г (77%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 12,5, br s, 1H; δ 10,95, s, 1H; δ 8,93, s, 1H; δ 8,36, m, 1H; δ 8,31, d, 1H; δ 8,01, br s, 1H; δ 7,90, s, 1H; δ 7,61, d, 2H; δ 7,44, t, 2H; δ 7,29, t, 1H; δ 3,74, m, 2H; δ 2,83, m, 2H; δ 1,93, m, 1H; δ 1,77, m, 1H; δ 1,57, m, 1H; δ 1,47, m, 2H; δ 1,39, s, 9H), PX/MC (APCI, ES, M+H=523).

(S)-Піперидин-3-іламід 5-феніл-2-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-3-карбонової кислоти. До перемішаного розчину трет-бутил (3S)-3-[[5-феніл-2-[[3-тієніл]карбоніл]аміно]піперидин-1-карбоксилату

(2,0г, 3,8ммоль) в 20мл MeOH додавали 20мл (80ммоль) 4,0н. HCl у діоксані. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і потім концентрували у вакуумі. Залишок частково перекристалізовували шляхом розтирання в порошок у дефлегмованому 2-пропанолі, одержуючи вказану в заголовку сполуку, яка представляла собою світлу тверду речовину (1,6г, 92%). ¹H ЯМР (d₆-ДМСО δ 12,58, br s, 1H; δ 10,96, s, 1H; δ 9,35, br s, 1H; δ 9,12, br s, 1H; δ 8,89, s, 1H; δ 8,52, d, 1H; δ 8,34, m, 1H; δ 8,31, m, 1H; δ 8,15, s, 1H; δ 7,64, d, 2H; δ 7,43, t, 2H; δ 7,29, t, 1H; δ 4,31, m, 1H; δ 3,33, m, 1H; δ 3,15, m, 1H; δ 2,96, m, 2H; δ 1,95, m, 2H; δ 1,71, m, 2H), PX/MC (APCI, ES, M+H=423).

Приклад 263 синтезували аналогічно до описаного в прикладі 262, використовуючи підходящі вихідні речовини. MC представляє собою M+H, якщо спеціально не вказано інакше.

№ пр.	Назва сполуки	МС	¹ H ЯМР (300 МГц; d ₆ -ДМСО; δ част. на млн.), якщо спеціально не вказано інакше
263	(S)-Піперидин-3-іламід 5-(4-хлор-феніл)-3-(3-піразин-2-іл-уреїдо)-тіофен-2-карбонової кислоти	458	1,51 - 1,79 (m, 2 H) 1,78 - 1,97 (m, 2 H) 2,66 - 2,92 (m, 2 H) 3,58 - 3,81 (m, 1 H) 3,96 - 4,32 (m, 1 H) 4,93 - 5,23 (m, 1 H) 7,20 (s, 1 H) 7,49 (d, J=8,48 Гц, 4 H) 7,65 (d, J=8,40 Гц, 2 H) 7,76 (d, J=8,40 Гц, 2 H) 8,17 (d, J=7,54 Гц, 1 H) 8,21 (d, J=2,64 Гц, 1 H) 8,24 - 8,28 (m, 2 H)