



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **122389**

(13) **C2**

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 211/98 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2016 09399**
(22) Дата подання заявки: **12.02.2015**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **11.11.2020**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/939,458, 62/061,258**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **13.02.2014, 08.10.2014**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **10.01.2017, Бюл.№ 1**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **10.11.2020, Бюл.№ 21**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2015/015635, 12.02.2015**

(72) Винахідник(и):
**Чжан Фенлей (US),
Кортер Джоел Р. (US),
У Лянсін (US),
Хе Чуньхун (US),
Конкол Лі К. (US),
Цянь Дін-Цюань (US),
Шень Бо (US),
Яо Веньцін (US)**
(73) Володілець (володільці):
**ІНСАЙТ КОРПОРЕЙШН,
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware
19803, United States of America (US)**
(74) Представник:
**Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.
№367**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**WO 2014/058071 A1, 17.04.2014
WO 2013/057322 A1, 25.04.2013
WO 2013/022047 A1, 14.02.2013**

(54) ЦИКЛОПРОПІЛАМІНИ ЯК ІНГІБІТОРИ LSD1

(57) Реферат:

Даний винахід належить до циклопропіламінових похідних, які являють собою інгібітори LSD1, придатні для застосування в лікуванні захворювань, таких як ракові захворювання.

UA 122389 C2

Даний винахід відноситься до інгібіторів ферментів, які селективно модулюють деметилазу, і до їх застосування. У конкретних варіантах реалізації розглянуті сполуки і захворювання, що є показаннями для їх застосування в лікуванні шляхом модуляції лізинспецифічної деметилази-1 (LSD1).

5 Рівень техніки

Епігенетичні зміни можуть впливати на генетичну різноманітність, але при порушенні регуляції також можуть сприяти розвитку різних захворювань (Portela, A. and M. Esteller, Epigenetic modifications and human disease. *Nat Biotechnol*, 2010. 28(10): p. 1057-68; Lund, A.H. and M. van Lohuizen, Epigenetics and cancer. *Genes Dev*, 2004. 18(19): p. 2315-35). У недавніх поглиблених дослідженнях геноміки раку було виявлено, що багато епігенетичних регуляторних генів часто піддані мутаціям або їх власна експресія є ненормальною при багатьох видах раку (Dawson, M.A. and T. Kouzarides, Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell*, 2012. 150(1): p. 12-27; Waldmann, T. and R. Schneider, Targeting histone modifications--epigenetics in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2013. 25(2): p. 184-9; Shen, H. and P.W. Laird, Interplay between the cancer genome and epigenome. *Cell*, 2013. 153(1): p. 38-55). Це дозволяє припустити, що епігенетичні регулятори виконують функції визначальних факторів раку або допускають розвиток онкогенезу або прогресування захворювання. Отже, дерегульовані епігенетичні регулятори являють собою перспективні терапевтичні мішені.

Одним з конкретних ферментів, який пов'язаний з хворобами людини, є лізинспецифічна деметилаза-1 (LSD1) – перша відкрита гістонова деметилаза (Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004. 119(7): p. 941-53). Вона складається з трьох великих доменів: N-кінцевого SWIRM, який функціонує при взаємодії з нуклеосомами, баштовий домен, який бере участь у білок-білковій взаємодії, наприклад, транскрипційний корепресор, корепресор транскрипційного фактора, що пригнічує експресію RE1 (CoREST), і нарешті C-кінцевий каталітичний домен, послідовність і структура якого гомологічна до флавінаденіндинуклеотид (ФАД)-залежних моноаміноксидаз (тобто MAO-A і MAO-B) (Forneris, F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem*, 2007. 282(28): p. 20070-4; Anand, R. and R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007. 282(49): p. 35425-9; Stavropoulos, P., G. Blobel, and A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): p. 626-32; Chen, Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(38): p. 13956-61). Також LSD1 в певній мірі гомологічний до іншої лізинспецифічної деметилази (LSD2) (Karytinis, A., et al., A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009. 284(26): p. 17775-82). Незважаючи на те, що біохімічний механізм дії зберігається у двох цих ізоформах, вважається, що специфічність субстрату відрізняється з відносно невеликим співпадінням. Ферментні реакції LSD1 і LSD2 залежать від окисно-відновного процесу ФАД, і передбачається, що необхідність наявності протонowanego атома азоту в метильованому лізині обмежує активність LSD1/2 до моно- і диметильованих у положенні 4 або 9 гістону 3 (H3K4 або H3K9). Такі механізми роблять LSD1/2 відмінними від інших сімейств гістонових деметилаз (тобто сімейства, що містить домен Jumonji), які можуть деметилувати моно-, ди- і триметильовані лізини за допомогою реакцій, залежних від альфа-кетоглутарату (Kooistra, S.M. and K. Helin, Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2012. 13(5): p. 297-311; Mosammaparast, N. and Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

Метильовані гістонові мітки на H3K4 і H3K9 у цілому пов'язані з активацією та придушенням транскрипції відповідно. Повідомляється, що в якості частини комплексів корепресорів (наприклад, CoREST) LSD1 деметилує H3K4 і пригнічує транскрипцію, у той час як LSD1 у комплексі з ядерним гормональним рецептором (наприклад, рецептором андрогену) може деметилувати H3K9 для активації експресії генів (Metzger, E., et al., LSD1 demethylates repressive histone marks to promote androgen-receptor-dependent transcription. *Nature*, 2005. 437(7057): p. 436-9; Kahl, P., et al., Androgen receptor coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66(23): p. 11341-7). Це дозволяє припустити, що субстратна специфічність LSD1 може визначатися асоційованими факторами, у такий спосіб регулюючи альтернативну експресію генів контекстно-залежним чином. Крім гістонових білків, LSD1 може деметилувати негістонові білки. Вони включають p53 (Huang, J., et al., p53 is regulated by the lysine demethylase LSD1. *Nature*, 2007. 449(7158): p. 105-8.), E2F (Kontaki, H. and I. Talianidis, Lysine methylation regulates E2F1-induced cell death. *Mol Cell*, 2010. 39(1): p. 152-60), STAT3 (Yang, J., et al., Reversible methylation of promoter-bound STAT3 by histone-modifying enzymes. *Proc Natl Acad Sci*

U S A, 2010. 107(50): p. 21499-504), Tat (Sakane, N., et al., Activation of HIV transcription by the viral Tat protein requires a demethylation step mediated by lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1). *PLoS Pathog*, 2011. 7(8): p. e1002184) і таргетну субодиницю 1 міозинфосфатази (MYPT1) (Cho, H.S., et al., Demethylation of RB regulator MYPT1 by histone demethylase LSD1 promotes cell cycle progression in cancer cells. *Cancer Res*, 2011. 71(3): p. 655-6). Списки негістонових субстратів збільшуються в міру технічного прогресу в області досліджень функціональної протеоміки. Це дозволяє припустити, що крім регуляції реконструкції хроматину LSD1 відіграє додаткову роль в онкогенезі. LSD1 також асоціюється з іншими епігенетичними регуляторами, такими як ДНК-метилтрансфераза 1 (DNMT1) (Wang, J., et al., The lysine demethylase LSD1 (KDM1) is required for maintenance of global DNA methylation. *Nat Genet*, 2009. 41(1): p. 125-9) і гістондеацетилазні (HDACs) комплекси (Hakimi, M.A., et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. 99(11): p. 7420-5; Lee, M.G., et al., Functional interplay between histone demethylase and deacetylase enzymes. *Mol Cell Biol*, 2006. 26(17): p. 6395-402; You, A., et al., CoREST is an integral component of the CoREST-human histone deacetylase complex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98(4): p. 1454-8). Такі асоціації збільшують активність DNMT або HDAC. Таким чином, інгібітори LSD1 можуть підсилити дію інгібіторів HDAC або DNMT. Дійсно, преклінічні дослідження вже продемонстрували такий потенціал (Singh, M.M., et al., Inhibition of LSD1 sensitizes glioblastoma cells to histone deacetylase inhibitors. *Neuro Oncol*, 2011. 13(8): p. 894-903; Han, H., et al., Synergistic re-activation of epigenetically silenced genes by combinatorial inhibition of DNMTs and LSD1 in cancer cells. *PLoS One*, 2013. 8(9): p. e75136).

Повідомляється, що LSD1 бере участь у різних біологічних процесах, включаючи клітинну проліферацію, епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) і біологію стовбурових клітин (як ембріональних стовбурових клітин, так і ракових стовбурових клітин) або самовідновлення та клітинну трансформацію соматичних клітин (Chen, Y., et al., Lysine-specific histone demethylase 1 (LSD1): A potential molecular target for tumor therapy. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 2012. 22(1): p. 53-9; Sun, G., et al., Histone demethylase LSD1 regulates neural stem cell proliferation. *Mol Cell Biol*, 2010. 30(8): p. 1997-2005; Adamo, A., M.J. Barrero, and J.C. Izpisua Belmonte, LSD1 and pluripotency: a new player in the network. *Cell Cycle*, 2011. 10(19): p. 3215-6; Adamo, A., et al., LSD1 regulates the balance between self-renewal and differentiation in human embryonic stem cells. *Nat Cell Biol*, 2011. 13(6): p. 652-9). Зокрема, ракові стовбурові клітини або клітини, що ініціюють рак, мають деякі властивості плюрипотентних стовбурових клітин, які сприяють гетерогенності ракових клітин. Така особливість може робити ракові клітини більш резистентними до стандартних видів терапії, таких як хіміотерапія або променева терапія, і вони можуть потім викликати рецидиви після лікування (Clevers, H., The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat Med*, 2011. 17(3): p. 313-9; Beck, B. and C. Blanpain, Unravelling cancer stem cell potential. *Nat Rev Cancer*, 2013. 13(10): p. 727-38). Повідомляється, що в ряді ракових захворювань LSD1 зберігала недиференційований ініціюючий пухлини фенотип або фенотип ракових стовбурових клітин (Zhang, X., et al., Pluripotent Stem Cell Protein Sox2 Confers Sensitivity to LSD1 Inhibition in Cancer Cells. *Cell Rep*, 2013. 5(2): p. 445-57; Wang, J., et al., Novel histone demethylase LSD1 inhibitors selectively target cancer cells with pluripotent stem cell properties. *Cancer Res*, 2011. 71(23): p. 7238-49). Гострі мієлолейкози (AML) являють приклад неопластичних клітин, які зберігають частину свого менш диференційованого фенотипу, подібного зі стовбуровими клітинами, або потенціалу лейкозних стовбурових клітин (LSC). Аналіз клітин AML, що включає набори для генної експресії та секвенування нового покоління з імунопреципітацією хроматину (ChIP-Seq), показав, що LSD1 може регулювати субпопуляцію генів, залучених у численну кількість онкогенних програм, для підтримки LSC (Harris, W.J., et al., The histone demethylase KDM1A sustains the oncogenic potential of MLL-AF9 leukemia stem cells. *Cancer Cell*, 2012. 21(4): p. 473-87; Schenk, T., et al., Inhibition of the LSD1 (KDM1A) demethylase reactivates the all-trans-retinoic acid differentiation pathway in acute myeloid leukemia. *Nat Med*, 2012. 18(4): p. 605-11). Отримані дані дозволяють припустити потенційну терапевтичну користь інгібіторів LSD1, які впливають на ракові захворювання, що мають властивості стовбурових клітин, такі як AML.

Надекспресію LSD1 часто спостерігають при багатьох видах раку, включаючи рак сечового міхура, недрібноклітинний рак легені, карциному молочної залози, рак яєчника, гліому, колоректальний рак, саркому, включаючи хондросаркому, саркому Юінга, остеосаркому і рабдіоміосаркому, нейробластому, рак передміхурової залози, пласкоклітинну карциному стравоходу і папілярну карциному щитовидної залози. Примітно, що в дослідженнях було виявлено, що надекспресія LSD1 була в значній мірі пов'язана з клінічно агресивними видами раку, наприклад, рецидивуючим раком передміхурової залози, недрібноклітинним раком легені,

гліомою, раком молочної залози, раком товстої кишки, раком яєчника, пласкоклітинною карциномою стравоходу і нейробластою. У зазначених дослідженнях нокдаун експресії LSD1 або лікування низькомолекулярними інгібіторами LSD1 призводили до зменшення проліферації ракових клітин й/або індукції апоптозу. Див., наприклад, Hayami, S., et al., Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., Over-expression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers and a biomarker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, Analysis of the levels of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitors in ovarian cancer cell lines. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas. *Oncotarget*, 2013. 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2012. 11: p. 52; Suikki, H.E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et al., High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): p. 499-503.

Нещодавно було повідомлено про індукування експресії CD86 шляхом інгібування активності LSD1 (Lynch, J.T., et al., CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. *Anal Biochem*, 2013. 442(1): p. 104-6). Експресія CD86 є маркером дозрівання дендритних клітин (ДК), які залучені у протипухлинну імунну відповідь. Примітно, що CD86 виконує функцію коstimуючого фактора для активації проліферації Т-клітин (Greaves, P. and J.G. Gribben, The role of B7 family molecules in hematologic malignancy. *Blood*, 2013. 121(5): p. 734-44; Chen, L. and D.B. Flies, Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*, 2013. 13(4): p. 227-42).

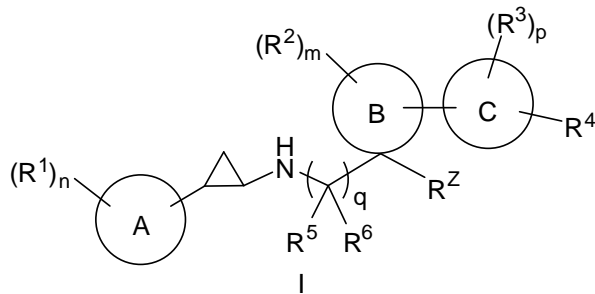
Крім участі в ракових захворюваннях, активність LSD1 також пов'язана з патогенезом вірусів. Зокрема, активність LSD1 ймовірно пов'язана з реплікацією вірусів й експресією генів вірусів. Наприклад, LSD1 виконує функцію ко-активатора для запуску генної експресії з негайно-ранніх генів різних типів вірусу герпесу, включаючи вірус простого герпесу (ВПГ), вірус вітряної віспи (ВВВ) і β -герпесвірусний цитомегаловірус людини (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. *Sci Transl Med*, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et al., Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. *Nat Med*, 2009. 15(11): p. 1312-7). У цих аспектах інгібітор LSD1 продемонстрував протівірусну активність шляхом блокування реплікації вірусу та зміни пов'язаної з вірусом експресії генів.

Нещодавні дослідження також показали, що інгібування LSD1 шляхом генної деплеції або фармакологічного втручання збільшувало експресію гена ембріонального глобіну в еритроїдних клітинах (Shi, L., et al., Lysine-specific demethylase 1 is a therapeutic target for fetal hemoglobin induction. *Nat Med*, 2013. 19(3): p. 291-4; Xu, J., et al., Corepressor-dependent silencing of fetal hemoglobin expression by BCL11A. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. 110(16): p. 6518-23). Індукування гена ембріонального глобіну буде мати потенційну терапевтичну користь для захворювань β -глобінопатій, включаючи β -таласемію та серповидно-клітинну анемію, при яких порушено вироблення нормального β -глобіну, компонента зрілого гемоглобіну (Sankaran, V.G. and S.H. Orkin, The switch from fetal to adult hemoglobin. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2013. 3(1): p. a011643; Bauer, D.E., S.C. Kamran, and S.H. Orkin, Reawakening fetal hemoglobin: prospects for new therapies for the beta-globin disorders. *Blood*, 2012. 120(15): p. 2945-53). Більше того, інгібування LSD1 може підсилити дію інших застосовуваних у клінічній практиці лікарських засобів, таких як гідроксисечовина й азацитидин. Такі агенти можуть діяти, принаймні частково, шляхом збільшення експресії гена γ -глобіну за допомогою різних механізмів.

Таким чином, LSD1 відіграє роль у розвитку пухлин шляхом зміни епігенетичних міток на гістонах і негістонових білках. Накопичені дані підтвердили припущення, що генетична деплеція або фармакологічний вплив щодо LSD1 нормалізує змінену експресію генів, індукуючи в такий спосіб програми диференціації в зрілі типи клітин, зменшуючи проліферацію клітин і стимулюючи апоптоз у ракових клітинах. Отже, інгібітори LSD1 самі по собі або в комбінації з визнаними лікарськими засобами будуть ефективні для лікування захворювань, пов'язаних з активністю LSD1.

Короткий опис винаходу

Даний винахід відноситься, зокрема, до сполуки Формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі, де структурні складові змінні визначені в даній заявці.

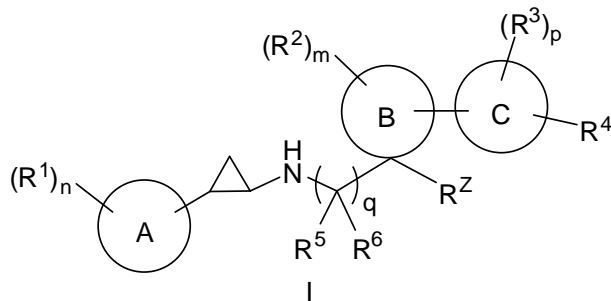
Даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку Формули I і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід додатково відноситься до способу інгібування LSD1, що включає приведення LSD1 у контакт зі сполукою Формули I.

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування захворювання, опосередкованого LSD1, у пацієнта, який включає введення зазначеному пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки Формули I.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

У даному винаході запропоновані, зокрема, інгібуючі LSD1 сполуки, такі як сполука Формули I:

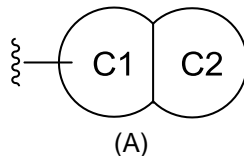


або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

кільце А являє собою C₆₋₁₀ арил або 5-10-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S;

кільце В являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S;

кільце С являє собою (1) моноциклічний C₃₋₇ циклоалкіл, (2) моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (3) конденсований біциклічний фрагмент, що має Формулу (A):



де:

кільце С1 являє собою C₅₋₆ циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

кільце С2 являє собою (1) феніл, (2) C₅₋₆ циклоалкіл, (3) 5-6-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (4) 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

де зазначений конденсований біциклічний фрагмент Формули (А) з'єднаний з кільцем В через кільце С1, і де замісники R^3 і R^4 при кільці С заміщені при будь-якому або двох із С1 і С2;

де кільце С заміщене при будь-якому утворюючому кільце атомі кільця В, за винятком утворюючого кільце атома кільця В, з яким зв'язаний R^Z ;

5 кожний R^1 незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN, NO_2 , OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $^{\circ}C(O)R^b$, $^{\circ}C(O)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)R^b$,
10 $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ і $S(O)_2NR^cR^d$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^a , SR^a , $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$,
15 $C(O)OR^a$, $^{\circ}C(O)R^b$, $^{\circ}C(O)NR^cR^d$, $C(=NR^e)NR^cR^d$, $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$, NR^cR^d , $NR^cC(O)R^b$, $NR^cC(O)OR^a$, $NR^cC(O)NR^cR^d$, $NR^cS(O)R^b$, $NR^cS(O)_2R^b$, $NR^cS(O)_2NR^cR^d$, $S(O)R^b$, $S(O)NR^cR^d$, $S(O)_2R^b$ і $S(O)_2NR^cR^d$;

кожний R^2 незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, CN, OR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$,
20 $C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, де зазначений C_{1-6} алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a1} , SR^{a1} , $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $^{\circ}C(O)R^{b1}$, $^{\circ}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$ і $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

25 де кожний R^2 розташований при будь-якому утворюючому кільце атомі кільця В, за винятком утворюючого кільце атома кільця В, з яким зв'язаний R^Z ;

кожний R^3 незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$,
30 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$,
35 $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$,
45 $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ або $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$,
50 $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

кожний R^5 і R^6 незалежно вибраний з Н, галогену, CN, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, C_{1-4} галогеналкілу і $-(C_{1-4} \text{ алкіл})-OR^{a5}$;

R^Z являє собою Н, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-,
60 C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний

- гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, °C(O)R^{b4}, °C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})R^{b4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщені 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^{a4}, SR^{a4}, C(O)R^{b4}, C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(O)OR^{a4}, °C(O)R^{b4}, °C(O)NR^{c4}R^{d4}, C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}C(O)R^{b4}, NR^{c4}C(O)OR^{a4}, NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}, NR^{c4}S(O)R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂R^{b4}, NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}, S(O)R^{b4}, S(O)NR^{c4}R^{d4}, S(O)₂R^{b4} і S(O)₂NR^{c4}R^{d4};
- кожний R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- або будь-які R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- або будь-які R^{c2} і R^{d2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу і 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- або будь-які R^{c3} і R^{d3} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

або будь-які R^{c4} і R^{d4} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

кожний R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

кожний R^{a5} , R^{b5} , R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-4} алкенілу й C_{2-4} алкінілу, де зазначений C_{1-4} алкіл, C_{2-4} алкеніл й C_{2-4} алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси; і

кожний R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу і CN;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p дорівнює 0, 1, 2, 3; і

q дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, причому зазначене кільце В містить щонайменше один атом N, що утворює кільце.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де зазначене кільце В містить щонайменше один атом N, що утворює кільце.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою 6-членне гетероциклоалکیلне кільце, що містить атом вуглецю і 1 або 2 гетероатоми, вибрані з N, O і S, де зазначене кільце В містить щонайменше один атом N, що утворює кільце.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою азетидин або піперидин.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою азетидин.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою піперидин.

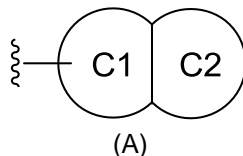
У деяких варіантах реалізації кільце С зв'язане з утворюючим кільце атомом N кільця В.

У деяких варіантах реалізації кільце А являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

У деяких варіантах реалізації кільце В являє собою 4-10-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

У деяких варіантах реалізації кільце С являє собою (1) моноциклічний C_{3-7} циклоалкіл, (2) моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (3) конденсований біциклічний фрагмент, що має

Формулу (A):

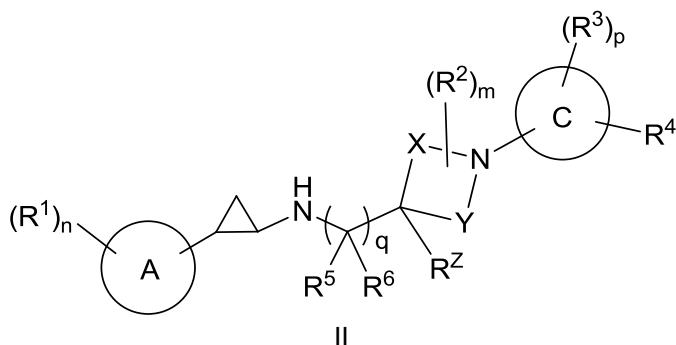


де:

кільце C1 являє собою C_{5-6} циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

кільце C2 являє собою (1) феніл, (2) C₅₋₆ циклоалкіл, (3) 5-6-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (4) 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S.

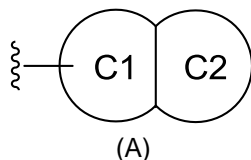
У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом включають сполуку
5 Формули II:



або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

10 кільце A являє собою C₆₋₁₀ арил або 5-10-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S;

кільце C являє собою (1) моноциклічний C₃₋₇ циклоалкіл, (2) моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (3) конденсований біциклічний фрагмент, що має Формулу (A):



де:

кільце C1 являє собою C₅₋₆ циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

20 кільце C2 являє собою (1) феніл, (2) C₅₋₆ циклоалкіл, (3) 5-6-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (4) 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

де зазначений конденсований біциклічний фрагмент формули A зв'язаний з кільцем B через кільце C1, і де замісники R³ і R⁴ при кільці C заміщені при будь-якому або двох із C1 і C2;

X являє собою -CH₂- або -CH₂-CH₂-;

25 Y являє собою -CH₂- або -CH₂-CH₂-;

кожний R¹ незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;

40 кожний R² незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, °C(O)R^{b1}, °C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}C(O)R^{b1}, NR^{c1}C(O)OR^{a1}, NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}, NR^{c1}S(O)R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂R^{b1}, NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1};

45 де кожний R² являє собою замісник при будь-якому атомі вуглецю кільця у Формулі II, що містить X і Y, за винятком атома вуглецю, до якого приєднаний R^Z;

кожний R^3 незалежно вибраний з галогену, C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})R^{b2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN , NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^4 являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

кожний R^5 і R^6 незалежно вибраний з H , галогену, CN , C_{1-4} алкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, C_{1-4} галогеналкілу і $-(C_{1-4} \text{ алкіл})-OR^{a5}$;

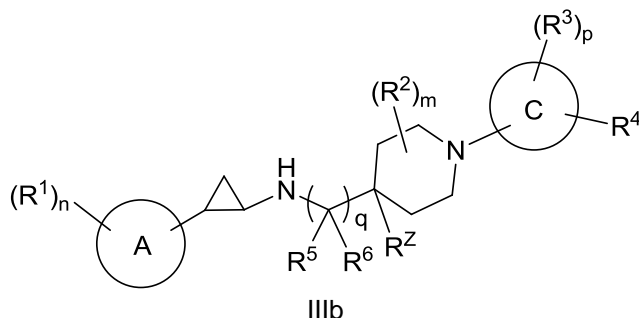
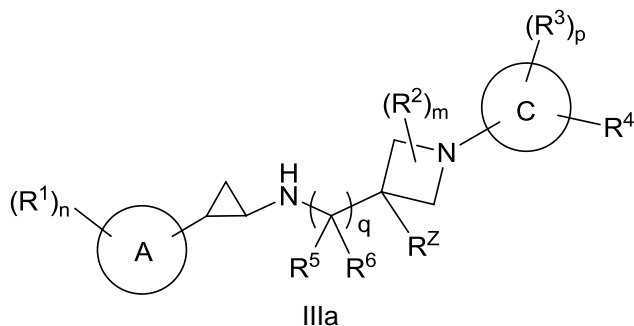
R^7 являє собою H , галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $^{\circ}C(O)R^{b4}$, $^{\circ}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN , NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $^{\circ}C(O)R^{b4}$, $^{\circ}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

кожний R^a , R^b , R^c , R^d , R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} , R^{d2} , R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} , R^{d3} , R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

або будь-які R^c і R^d разом з атомом N , до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-

- членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 10 або будь-які R^{c2} і R^{d2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу і 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 20 або будь-які R^{c3} і R^{d3} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначені C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 30 або будь-які R^{c4} і R^{d4} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 40 або будь-які R^{c4} і R^{d4} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 45 кожний R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1} незалежно вибраний з H і C₁₋₆ алкілу, необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};
- 50 кожний R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₄ алкенілу й C₂₋₄ алкінілу, де зазначений C₁₋₄ алкіл, C₂₋₄ алкеніл й C₂₋₄ алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкілтіо, C₁₋₄ алкіламіно, ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ галогеналкілу і C₁₋₄ галогеналкокси; і
- 55 кожний R^e, R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу і CN;
- m дорівнює 0, 1 або 2;
- n дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- p дорівнює 0, 1, 2, 3; і
- 60 q дорівнює 0 або 1.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом включають сполуку Формули IIIa або IIIb:

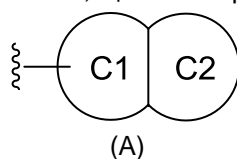


5

або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

кільце А являє собою C₆₋₁₀ арил або 5-10-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, вибрані з N, O і S;

10 кільце С являє собою (1) моноциклічний C₃₋₇ циклоалкіл, (2) моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (3) конденсований біциклічний фрагмент, що має Формулу (А):



15

де:

кільце С1 являє собою C₅₋₆ циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

20 кільце С2 являє собою (1) феніл, (2) C₅₋₆ циклоалкіл, (3) 5-6-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (4) 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

де зазначений конденсований біциклічний фрагмент формули А зв'язаний з кільцем В через кільце С1, і де замісники R³ і R⁴ при кільці С заміщені при будь-якому або обох із С1 і С2;

кожний R¹ незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;

кожний R² незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, CN, OR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, NR^{c1}R^{d1}, S(O)R^{b1}, S(O)NR^{c1}R^{d1}, S(O)₂R^{b1} і S(O)₂NR^{c1}R^{d1}, де зазначений C₁₋₆ алкіл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, C(O)R^{b1}, C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(O)OR^{a1}, °C(O)R^{b1}, °C(O)NR^{c1}R^{d1}, C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1},

40

$$\text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e1}})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}}, \text{NR}^{\text{c1}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b1}}, \text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}}, \text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b1}} \text{ i } \text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c1}}\text{R}^{\text{d1}};$$

де кожного R² розташований при будь-якому утворюючому кільці атомі вуглецю азетидинового кільця, показаного у Формулі IIIa, або піперидинового кільця, показаного у Формулі IIIb, за винятком утворюючого кільця атома вуглецю, до якого приєднаний R²:

кожний R³ незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціанолкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

R^4 являє собою галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN , NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

кожний R⁵ і R⁶ незалежно вибраний з H, галогену, CN, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, C₁₋₄ галогеналкілу і -(C₁₋₄ алкіл)-OR^{a5}:

R^Z являє собою Н, галоген, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{1-6} галогеналкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $^{\circ}C(O)R^{b4}$, $^{\circ}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})R^{b4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} циклоалкілу, CN, NO_2 , OR^{a4} , SR^{a4} , $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $^{\circ}C(O)R^{b4}$, $^{\circ}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$ і $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$.

кожний $R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}$ і R^{d4} незалежно вибраний з H, C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN, $OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, ^\circ C(O)R^{b5}, ^\circ C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}$.

$$\begin{array}{l} \text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \quad \text{NR}^{\text{c5}}\text{C(=NR}^{\text{e5}}\text{)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \quad \text{S(O)R}^{\text{b5}}, \quad \text{S(O)NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}, \quad \text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}, \quad \text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{R}^{\text{b5}}, \\ \text{NR}^{\text{c5}}\text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}; \text{S(O)}_2\text{NR}^{\text{c5}}\text{R}^{\text{d5}}. \end{array}$$

або будь-які R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

або будь-які R^{c2} і R^{d2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкільну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу і 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

або будь-які R^{C3} і R^{D3} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{A5} , SR^{A5} , $C(O)R^{B5}$, $C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $C(O)OR^{A5}$, $^{\circ}C(O)R^{B5}$, $^{\circ}C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(O)R^{B5}$, $NR^{C5}C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(O)OR^{A5}$, $C(=NR^{E5})NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(=NR^{E5})NR^{C5R^{D5}}$, $S(O)R^{B5}$, $S(O)NR^{C5R^{D5}}$, $S(O)_2R^{B5}$, $NR^{C5}S(O)_2R^{B5}$, $NR^{C5}S(O)_2NR^{C5R^{D5}}$ і $S(O)_2NR^{C5R^{D5}}$, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{A5} , SR^{A5} , $C(O)R^{B5}$, $C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $C(O)OR^{A5}$, $^{\circ}C(O)R^{B5}$, $^{\circ}C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(O)R^{B5}$, $NR^{C5}C(O)NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(O)OR^{A5}$, $C(=NR^{E5})NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(=NR^{E5})NR^{C5R^{D5}}$, $NR^{C5}C(=NR^{E5})NR^{C5R^{D5}}$, $S(O)R^{B5}$, $S(O)NR^{C5R^{D5}}$, $S(O)_2R^{B5}$, $NR^{C5}S(O)_2R^{B5}$, $NR^{C5}S(O)_2NR^{C5R^{D5}}$ і $S(O)_2NR^{C5R^{D5}}$.

або будь-які R^{C4} і R^{d4} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалکیلну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арилу, 5-6-членного гетероарилу, C_{1-6} галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{3-7} циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

кожний R^{a1} , R^{b1} , R^{c1} , R^{d1} незалежно вибраними з H і C_{1-6} алкілу, необов'язково заміщеного 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

кожний R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₄ алкенілу й C₂₋₄ алкінілу, де зазначений C₁₋₄ алкіл, C₂₋₄ алкеніл й C₂₋₄ алкініл необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкілтіо, C₁₋₄ алкіламіно, ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ галогеналкілу і C₁₋₄ галогеналкокси; і

кожний R^e , R^{e1} , R^{e2} , R^{e3} , R^{e4} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C_{1-4} алкілу і CN;

m дорівнює 0, 1 або 2;

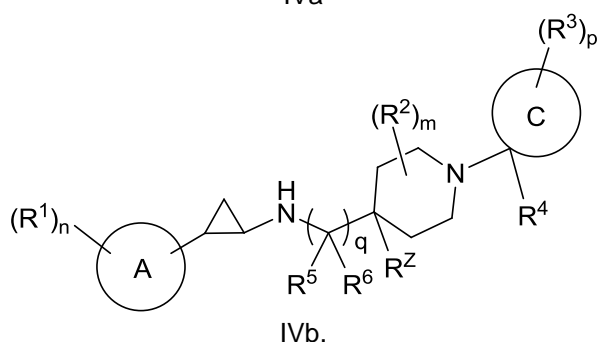
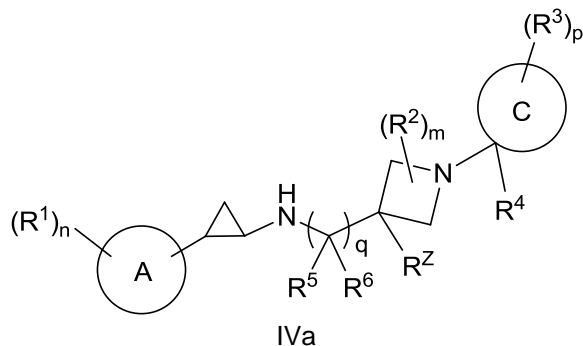
n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

p дорівнює 0, 1, 2, 3; i

q дорівнює 0, 1 або 2.

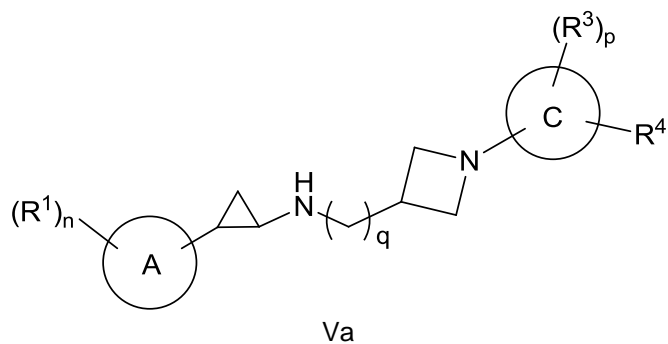
5

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом включають сполуку Формули IVa або IVb:

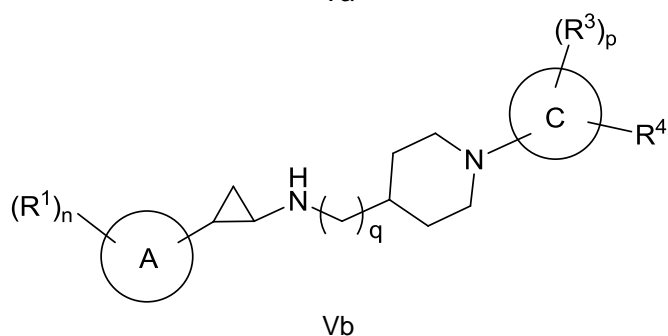


10

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом включають сполуку Формули Va або Vb:



15

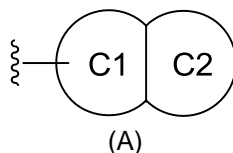


або її фармацевтично прийнятну сіль, де:

кільце A являє собою C_{6-10} арил або 5-10-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

20

кільце C являє собою (1) моноциклічний C_{3-7} циклоалкіл, (2) моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (3) конденсований біциклічний фрагмент, що має Формулу (A):



де:

5 кільце C1 являє собою C₅₋₆ циклоалкіл або 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

кільце C2 являє собою (1) феніл, (2) C₅₋₆ циклоалкіл, (3) 5-6-членний гетероарил, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S, або (4) 5-6-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S;

10 де зазначений конденсований біциклічний фрагмент формули А зв'язаний з кільцем В через кільце C1 і замісники R³ і R⁴ при кільці С заміщені при будь-якому або двох із C1 і C2;

кожний R¹ незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, C(=NR^e)R^b, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^a, SR^a, C(O)R^b, C(O)NR^cR^d, C(O)OR^a, °C(O)R^b, °C(O)NR^cR^d, C(=NR^e)NR^cR^d, NR^cC(=NR^e)NR^cR^d, NR^cR^d, NR^cC(O)R^b, NR^cC(O)OR^a, NR^cC(O)NR^cR^d, NR^cS(O)R^b, NR^cS(O)₂R^b, NR^cS(O)₂NR^cR^d, S(O)R^b, S(O)NR^cR^d, S(O)₂R^b і S(O)₂NR^cR^d;

25 кожний R³ незалежно вибраний з галогену, C₁₋₆ алкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₁₋₆ галогеналкілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})R^{b2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^{a2}, SR^{a2}, C(O)R^{b2}, C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(O)OR^{a2}, °C(O)R^{b2}, °C(O)NR^{c2}R^{d2}, C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}C(O)R^{b2}, NR^{c2}C(O)OR^{a2}, NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}, NR^{c2}S(O)R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂R^{b2}, NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}, S(O)R^{b2}, S(O)NR^{c2}R^{d2}, S(O)₂R^{b2} і S(O)₂NR^{c2}R^{d2};

40 R⁴ являє собою галоген, C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₁₋₆ галогеналкіл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл-, (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, °C(O)R^{b3}, °C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})R^{b3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, де кожний зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, NO₂, OR^{a3}, SR^{a3}, C(O)R^{b3}, C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(O)OR^{a3}, °C(O)R^{b3}, °C(O)NR^{c3}R^{d3}, C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}C(O)R^{b3}, NR^{c3}C(O)OR^{a3}, NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}, NR^{c3}S(O)R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂R^{b3}, NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}, S(O)R^{b3}, S(O)NR^{c3}R^{d3}, S(O)₂R^{b3} і S(O)₂NR^{c3}R^{d3};

55 кожний R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₆ алкенілу, C₂₋₆ алкінілу, C₆₋₁₀ арилу, C₃₋₁₀ циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл-, де

зазначений C₁₋₆ алкіл, C₂₋₆ алкеніл, C₂₋₆ алкініл, C₆₋₁₀ арил, C₃₋₁₀ циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил-C₁₋₄ алкіл-, C₃₋₁₀ циклоалкіл-C₁₋₄ алкіл-, (5-10-членний гетероарил)-C₁₋₄ алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)-C₁₋₄ алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

або будь-які R^c і R^d разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

або будь-які R^{c2} і R^{d2} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу і 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

або будь-які R^{c3} і R^{d3} разом з атомом N, до якого вони приєднані, утворюють 4-, 5-, 6- або 7-членну гетероциклоалкілну групу, необов'язково заміщену 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з C₁₋₆ алкілу, C₃₋₇ циклоалкілу, 4-7-членного гетероциклоалкілу, C₆₋₁₀ арилу, 5-6-членного гетероарила, C₁₋₆ галогеналкілу, галогену, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5}, де зазначений C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл, 4-7-членний гетероциклоалкіл, C₆₋₁₀ арил і 5-6-членний гетероарил необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₁₋₄ ціаноалкілу, CN, OR^{a5}, SR^{a5}, C(O)R^{b5}, C(O)NR^{c5}R^{d5}, C(O)OR^{a5}, °C(O)R^{b5}, °C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)R^{b5}, NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(O)OR^{a5}, C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}, S(O)R^{b5}, S(O)NR^{c5}R^{d5}, S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂R^{b5}, NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5} і S(O)₂NR^{c5}R^{d5};

кожний R^{a5}, R^{b5}, R^{c5} і R^{d5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу, C₂₋₄ алкенілу й C₂₋₄ алкінілу, де зазначений C₁₋₄ алкіл, C₂₋₄ алкеніл й C₂₋₄ алкініл, необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH, CN, аміно, галогену, C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкокси, C₁₋₄ алкілтію, C₁₋₄ алкіламіно, ді(C₁₋₄ алкіл)аміно, C₁₋₄ галогеналкілу і C₁₋₄ галогеналкокси; і

кожний R^e, R^{e2}, R^{e3} і R^{e5} незалежно вибраний з H, C₁₋₄ алкілу і CN;

п дорівнює 0, 1, 2 або 3;

р дорівнює 0, 1, 2, 3; і

q дорівнює 0, 1 або 2.

У деяких варіантах реалізації q дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації q дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації кільце А являє собою феніл.

У деяких варіантах реалізації п дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації п дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації R¹ являє собою галоген.

У деяких варіантах реалізації R¹ являє собою F.

У деяких варіантах реалізації обидва з R^5 і R^6 являють собою H.

У деяких варіантах реалізації кільце С являє собою моноциклічний C_{3-7} циклоалкіл.

У деяких варіантах реалізації кільце С являє собою моноциклічний 4-7-членний гетероциклоалкіл, що містить атом вуглецю і 1, 2, 3 або 4 гетероатоми, які вибрані з N, O і S.

5 У деяких варіантах реалізації кільце С являє собою циклопропіл, циклобутил, циклогексил, азетидиніл або піперидиніл.

У деяких варіантах реалізації кільце С являє собою циклопропіл, циклогексил, азетидиніл або піперидиніл.

10 У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$ або $S(O)_2R^{b3}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a3} , SR^{a3} , $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $^{\circ}C(O)R^{b3}$, $^{\circ}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$ і $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

15 У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C_{1-4} алкіл, незалежно заміщений CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, OR^{a3} або $C(O)OR^{a3}$.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C_{1-4} алкіл, незалежно заміщений CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ або $C(O)OR^{a3}$.

20 У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою C_{1-4} алкіл.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою метил.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою феніл.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою CN.

25 У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$, $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ або $-CH_2CH_2OH$.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$ або $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$.

У деяких варіантах реалізації R^4 являє собою $-CH_2-CN$.

30 У деяких варіантах реалізації кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл, 4-10-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

35 У деяких варіантах реалізації кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарила, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

40 У деяких варіантах реалізації кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарила, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ і $S(O)_2R^{b2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

45 У деяких варіантах реалізації кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарила, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ і $S(O)_2R^{b2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $^{\circ}C(O)R^{b2}$, $^{\circ}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.

50 У деяких варіантах реалізації кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарила, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з F, Cl, CF_3 , CN, OH, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHCH_3$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NH(i-Pr)$, $CONH(CH(CH_3)(CF_3))$, фенілу, циклопропілу, піримідинілу і тiazолілу.

У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою H , C_{1-4} алкіл або C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, де кожний зазначений C_{1-4} алкіл і C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений галогеном або OR^{a4} .

У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою C_{1-4} алкіл.

5 У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений метокси.

У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, заміщений фтором.

У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою H , метил, метоксиметил або 4-фторфенілметил.

У деяких варіантах реалізації R^Z являє собою H .

10 У деяких варіантах реалізації r дорівнює 0.

У деяких варіантах реалізації r дорівнює 1.

У деяких варіантах реалізації r дорівнює 2.

У деяких варіантах реалізації m дорівнює 0.

15 У деяких варіантах реалізації сполука має транс-конфігурацію в частині дизаміщеної циклопропільної групи, показаної у Формул I (або у будь-якій з Формул II, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va і Vb).

У деяких варіантах реалізації кожний R^a , R^b , R^c і R^d незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} і R^{d2} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, C_{2-6} алкініл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2, 3, 4 або 5 замісниками, незалежно вибраними з C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу,

C_{1-4} ціаноалкілу, галогену, CN , OR^{a5} , SR^{a5} , $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $^{\circ}C(O)R^{b5}$, $^{\circ}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ і $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

5 У деяких варіантах реалізації кожний R^a , R^b , R^c і R^d незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH , CN , аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси.

15 У деяких варіантах реалізації кожний R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} і R^{d2} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH , CN , аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси.

20 У деяких варіантах реалізації кожний R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначені C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщені 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH , CN , аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси.

30 У деяких варіантах реалізації кожний R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H , C_{1-6} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{6-10} арилу, C_{3-10} циклоалкілу, 5-10-членного гетероарилу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл-, де зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, C_{3-10} циклоалкіл, 5-10-членний гетероарил, 4-10-членний гетероциклоалкіл, C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, C_{3-10} циклоалкіл- C_{1-4} алкіл-, (5-10-членний гетероарил)- C_{1-4} алкіл- і (4-10-членний гетероциклоалкіл)- C_{1-4} алкіл- необов'язково заміщений 1, 2 або 3 замісниками, незалежно вибраними з OH , CN , аміно, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} алкокси, C_{1-4} алкілтію, C_{1-4} алкіламіно, ді(C_{1-4} алкіл)аміно, C_{1-4} галогеналкілу і C_{1-4} галогеналкокси.

У деяких варіантах реалізації кожний R^a , R^b , R^c і R^d незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a2} , R^{b2} , R^{c2} і R^{d2} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a3} , R^{b3} , R^{c3} і R^{d3} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу.

У деяких варіантах реалізації кожний R^{a4} , R^{b4} , R^{c4} і R^{d4} незалежно вибраний з H і C_{1-6} алкілу.

45 Потрібно брати до уваги, що деякі ознаки даного винаходу, які з метою забезпечення ясності описані в контексті окремих варіантів реалізації, також можуть бути наведені в комбінації в одному варіанті реалізації даного винаходу. І навпаки, різні ознаки даного винаходу, які для стислості описані в контексті одного варіанта реалізації, також можуть бути наведені роздільно або у будь-якій підходящій субкомбінації.

50 Передбачається, що плаваючий зв'язок, що перетинає кільцевий фрагмент у будь-якій структурі або формулі, зображений в даній заявці, показує, якщо не зазначено інше, що такий зв'язок може бути приєднаний до будь-якого утворюючого кільце атома кільцевого фрагмента. Наприклад, коли кільце А у Формулі I являє собою нафтильну групу, замісник R^1 , якщо він присутній, може бути заміщений при будь-якому з двох кілець, що утворюють нафтильну групу.

55 У варіантах реалізації, в яких кільце С являє собою конденсований біциклічний фрагмент Формули (А), передбачається, що фраза "де зазначений конденсований біциклічний фрагмент Формули (А) з'єднаний з кільцем В через кільце C_1 , і де замісники R^3 і R^4 при кільці С заміщені при будь-якому або двох із C_1 і C_2 " означає, що (1) кільце В з Формули I з'єднане з кільцем C_1 , а не з кільцем C_2 , (2) R^4 заміщений при кільці C_1 або кільці C_2 і (3) будь-який присутній R^3

заміщений при кільці C1 або кільці C2. Передбачається, що плаваючий зв'язок, який пересікає кільце C1 у Формулі (A), показує, що кільце C1 (не кільце C2) з'єднане з кільцем B.

В контексті даної заявки фраза "необов'язково заміщений" означає незаміщений або заміщений. В контексті даної заявки термін "заміщений" означає, що атом водню видалений і заміщений замісником. Потрібно розуміти, що заміщення при конкретному атомі обмежене валентністю. У визначеннях термін " C_{i-j} " означає діапазон, який включає кінцеві значення, причому i і j є цілими числами й означають число атомів вуглецю. Приклади включають C_{1-4} , C_{1-6} і подібні.

Термін "z-членний" (де z є цілим числом) зазвичай описує число утворюючих кільце атомів у фрагменті, де число утворюючих кільце атомів дорівнює z . Наприклад, піперидиніл являє собою приклад 6-членного гетероциклоалкільного кільця, піразоліл являє собою приклад 5-членного гетероарильного кільця, піридил являє собою приклад 6-членного гетероарильного кільця, і 1, 2, 3, 4-тетрагідронафталін являє собою приклад 10-членної циклоалкільної групи.

Термін "вуглець" відноситься до одного або більше атомів вуглецю.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} алкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до насиченої вуглеводневої групи, яка може мати прямий або розгалужений ланцюг, що містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 6 атомів вуглецю або від 1 до 4 атомів вуглецю, або від 1 до 3 атомів вуглецю. Приклади алкільних фрагментів включають, без обмеження, такі хімічні групи, як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил і трет-бутил.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} алкілен", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до насиченої сполучної (наприклад, бівалентної) вуглеводневої групи, яка може мати прямий або розгалужений ланцюг, що містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена алкіленова група містить від 1 до 4 атомів вуглецю, від 1 до 3 атомів вуглецю або від 1 до 2 атомів вуглецю. Приклади алкільних фрагментів включають, без обмеження, такі хімічні групи, як метилен, етилен, 1,1-етилен, 1,2-етилен, 1,3-пропілен, 1,2-пропілен, 1,1-пропілен, ізопропілен і подібні.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} алкокси", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -O-алкіл, де зазначена алкільна група містить від i до j атомів вуглецю. Приклади алкокси-груп включають метокси, етокси і пропокси (наприклад, н-пропокси й ізопропокси). У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 3 атомів вуглецю.

В контексті даної заявки " C_{i-j} алкеніл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до ненасиченої вуглеводневої групи, що містить один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначений алкенільний фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкенільних груп включають, без обмеження, етеніл, н-пропеніл, ізопропеніл, н-бутеніл, втор-бутеніл і подібні.

В контексті даної заявки " C_{i-j} алкініл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до ненасиченої вуглеводневої групи, що містить один або більше подвійних вуглець-вуглецевих зв'язків і від i до j атомів вуглецю. Приклади алкінільних груп включають, без обмеження, етиніл, пропін-1-іл, пропін-2-іл і подібні. У деяких варіантах реалізації зазначений алкінільний фрагмент містить від 2 до 6 або від 2 до 4 атомів вуглецю.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} алкіламіно", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -NH(алкіл), де зазначена алкільна група містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади алкіламіногруп включають метиламіно, етиламіно і подібні.

В контексті даної заявки термін "ді- C_{i-j} -алкіламіно", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -N(алкіл)₂, де кожна з двох алкільних груп незалежно містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації кожна алкільна група незалежно містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена діалкіламіногрупа являє собою -N(C_{1-4} алкіл)₂, такий як, наприклад, диметиламіно або діетиламіно.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} алкілтіо", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули -S-алкіл, де зазначена алкільна група містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена алкілтіогрупа являє собою C_{1-4} алкілтіо, такий як, наприклад, метилтіо або етилтіо.

В контексті даної заявки термін "аміно", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули $-\text{NH}_2$.

В контексті даної заявки термін "арил", що використовується самостійно або в комбінації з іншими термінами, відноситься до моноциклічного або поліциклічного (наприклад, що містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичного вуглеводня, такого як, без обмеження, феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценіл, фенантренил і подібні. У деяких варіантах реалізації арил являє собою C_{6-10} арил. У деяких варіантах реалізації зазначена арильна група являє собою нафталінове кільце або фенільне кільце. У деяких варіантах реалізації зазначена арильна група являє собою феніл.

В контексті даної заявки термін "карбоніл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи $-\text{C}(\text{O})-$.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} ціаноалкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до алкільної групи, заміщеної групою CN.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} циклоалкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до неароматичного циклічного вуглеводневого фрагмента, що містить від i до j атомів вуглецю, утворюючих кільце, який може необов'язково містити одну або більше алкеніленових груп в якості частини кільцевої структури. Циклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсованих кільця) системи кілець. Також до визначення циклоалкілу включені фрагменти, що містять одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто містять спільний зв'язок) з циклоалкільним кільцем, наприклад, бензо-похідні циклопентану, циклопентену, циклогексану і подібні. Один або більше утворюючих кільце атомів вуглецю циклоалкільної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонільних зв'язків. У деяких варіантах реалізації циклоалкіл являє собою C_{3-10} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл або C_{5-6} циклоалкіл. Приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, циклогептатриєніл, норборніл, норпініл, норкарніл і подібні. Додаткові приклади циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

В контексті даної заявки " C_{i-j} галогеналкокси", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до групи формули $-\text{O}-\text{галогеналкіл}$, що містить від i до j атомів вуглецю. Прикладом галогеналкокси-групи є OCF_3 . Додатковим прикладом галогеналкокси-групи є OCHF_2 . У деяких варіантах реалізації зазначена галогеналкокси-група є тільки фторованою. У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена галогеналкокси-група являє собою C_{1-4} галогеналкокси.

В контексті даної заявки термін "галоген", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до атома галогену, вибраного з F, Cl, I або Br. У деяких варіантах реалізації "галоген" відноситься до атома галогену, вибраного з F, Cl або Br. У деяких варіантах реалізації зазначений галогеновий замісник являє собою F.

В контексті даної заявки термін " C_{i-j} галогеналкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до алкільної групи, що містить від одного до $2S+1$ атомів галогену, які можуть бути однаковими або різними, де "s" являє собою число атомів вуглецю в алкільній групі, причому алкільна група містить від i до j атомів вуглецю. У деяких варіантах реалізації зазначена галогеналкільна група є тільки фторованою. У деяких варіантах реалізації зазначена галогеналкільна група являє собою фторметил, дифторметил або трифторметил. У деяких варіантах реалізації зазначена галогеналкільна група являє собою трифторметил. У деяких варіантах реалізації зазначена алкільна група містить від 1 до 6 або від 1 до 4 атомів вуглецю.

В контексті даної заявки термін "гетероарил", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до моноциклічного або поліциклічного (наприклад, що містить 2, 3 або 4 конденсованих кільця) ароматичного гетероциклічного фрагмента, що містить в якості членів кільця один або більше гетероатомів, вибраних з азоту, сірки і кисню. У деяких варіантах реалізації гетероарильна група містить в якості членів кільця 1, 2, 3 або 4 гетероатоми. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероарильна група містить в якості членів кільця 1, 2 або 3 гетероатоми. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероарильна група містить в якості членів кільця 1 або 2 гетероатоми. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероарильна група є 5-10-членною або 5-6-членною. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероарильна група є 5-членною. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероарильна група є 6-членною. Коли зазначена гетероарильна група містить більше одного гетероатома в якості

члена кільця, зазначені гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Атоми азоту в кільці (кільцях) гетероарильної групи можуть бути окиснені з утворенням N-оксидів. Приклади гетероарильних груп включають, без обмеження, піридиніл, піримідиніл, піразиніл, піридазиніл, піроліл, піразоліл, азоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тiazоліл, ізотiazоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл, триазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, хінолініл, ізохінолініл, індоліл, бензотіофеніл, бензофураніл, бензізоксазоліл, імідазо[1, 2-b]tiazоліл, пуриніл, триазиніл і подібні.

5-членний гетероарил являє собою гетероарильну групу, що містить 5 атомів, утворюючих кільце, в якій один або більше утворюючих кільце атомів незалежно вибрані з N, O і S. У деяких варіантах реалізації зазначена 5-членна гетероарильна група містить 1, 2 або 3 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена 5-членна гетероарильна група містить 1 або 2 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена 5-членна гетероарильна група містить 1 гетероатом в якості члена кільця. Приклади утворюючих кільце членів включають CH, N, NH, O і S. Прикладами п'ятичленних кільцевих гетероарилів є тієніл, фурил, піроліл, імідазоліл, тiazоліл, оксазоліл, піразоліл, ізотiazоліл, ізоксазоліл, 1, 2, 3-триазоліл, тетразоліл, 1, 2, 3-тіадіазоліл, 1, 2, 3-оксадіазоліл, 1, 2, 4-тіадіазоліл, 1, 2, 4-оксадіазоліл, 1, 3, 4-триазоліл, 1, 3, 4-тіадіазоліл і 1, 3, 4-оксадіазоліл.

6-членний гетероарил являє собою гетероарильну групу, що містить шість атомів, утворюючих кільце, в якій один або більше утворюючих кільце атомів являють собою N. У деяких варіантах реалізації зазначена 6-членна гетероарильна група містить 1, 2 або 3 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена 6-членна гетероарильна група містить 1 або 2 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена 6-членна гетероарильна група містить 1 гетероатом в якості члена кільця. Приклади утворюючих кільце членів включають CH і N. Прикладами шестичленних кільцевих гетероарилів є піридил, піразиніл, піримідиніл, триазиніл і піридазиніл.

В контексті даної заявки термін "гетероциклоалкіл", що використовується окремо або в комбінації з іншими термінами, відноситься до неароматичної гетероциклічної системи кілець, яка може необов'язково містити один або більше ненасичений зв'язок в якості частини кільцевої структури, і яка містить в якості члена кільця щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з азоту, сірки і кисню. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероциклоалкільна група містить 1, 2, 3 або 4 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероциклоалкільна група містить 1, 2 або 3 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероциклоалкільна група містить 1 або 2 гетероатоми в якості членів кільця. У деяких варіантах реалізації зазначена гетероциклоалкільна група містить 1 гетероатом в якості члена кільця. Коли гетероциклоалкільна група містить більше одного гетероатома в кільці, зазначені гетероатоми можуть бути однаковими або різними. Приклади утворюючих кільце членів включають CH, CH₂, C(O), N, NH, O, S, S(O) і S(O)₂. Гетероциклоалкільні групи можуть включати моно- або поліциклічні (наприклад, що містять 2, 3 або 4 конденсованих кільця) системи кілець, включаючи спіросистеми. Також до визначення гетероциклоалкілу включені фрагменти, що містять одне або більше ароматичних кілець, конденсованих (тобто, що містять спільний зв'язок) з неароматичним кільцем, наприклад, 1, 2, 3, 4-тетрагідрохінолін, дигідробензофуран і подібні. Атоми вуглецю або гетероатоми в кільці (кільцях) гетероциклоалкільної групи можуть бути окиснені з утворенням карбонільної, сульфінільної або сульфонільної групи (або іншого окисненого зв'язку), або атом азоту може бути кватернізований. У деяких варіантах реалізації зазначений гетероциклоалкіл є 5-10-членним, 4-10-членним, 4-7-членним, 5-членним або 6-членним. Приклади гетероциклоалкільних груп включають 1, 2, 3, 4-тетрагідрохінолініл, дигідробензофураніл, азетидиніл, азепаніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл і піраніл.

Описані в даній заявці сполуки можуть бути асиметричними (наприклад, містити один або більше стереоцентрів). Мають на увазі всі стереоізомери, такі як енантіомери і діастереоізомери, якщо не зазначено інше. Сполуки згідно з даним винаходом, що містять асиметрично заміщені атоми вуглецю, можуть бути виділені в оптично активній або рацемічній формах. Способи одержання оптично активних форм з оптично неактивних вихідних речовин відомі в даній області, наприклад, за допомогою розділення рацемічних сумішей або за допомогою стереоселективного синтезу. Багато геометричних ізомерів олефінів, подвійні зв'язки C=N і подібні також можуть бути присутніми у сполуках, описаних у даній заявці, і всі такі стабільні ізомери мають на увазі в даному винаході. Описані цис- і транс- геометричні ізомери сполук згідно з даним винаходом, які можуть бути виділені у вигляді суміші ізомерів або у вигляді роздільних ізомерних форм.

Коли сполуки згідно з даним винаходом містять хіральний центр, зазначені сполуки можуть являти собою будь-який з можливих стереоізомерів. В сполуках з одним хіральним центром

стереохімія хірального центра може бути (R) або (S). В сполуках з двома хіральними центрами стереохімія хіральних центрів може бути незалежно (R) або (S) для кожного з центрів, таким чином, конфігурація хіральних центрів може бути (R) і (R), (R) і (S); (S) і (R) або (S) і (S). В сполуках з трьома хіральними центрами стереохімія хіральних центрів може бути незалежно (R) або (S) для кожного з трьох центрів, таким чином, конфігурація хіральних центрів може бути (R), (R) і (R); (R), (R) і (S); (R), (S) і (R); (R), (S) і (S); (S), (R) і (R); (S), (R) і (S); (S), (S) і (R); або (S), (S) і (S).

Розділення рацемічних сумішей сполук можна здійснювати будь-яким з багаточисельних способів, відомих в даній області. Приклад такого способу включає фракційну перекристалізацію з використанням хіральної розщеплювальної кислоти, яка являє собою оптично активну солеутворюючу органічну кислоту. Підходящими розщеплювальними агентами для способів фракційної перекристалізації є, наприклад, оптично активні кислоти, такі як D- і L- форми винної кислоти, діацетилвинної кислоти, дибензоїлвинної кислоти, мигдальної кислоти, яблучної кислоти, молочної кислоти або різні оптично активні камфорсульфонові кислоти, такі як β- камфорсульфорова кислота. Інші розщеплювальні агенти, придатні для способів фракційної перекристалізації включають стереоізомерно чисті форми α-метилбензиламіну (наприклад, S- і R- форми або діастереоізомерно чисті форми), 2-фенілгліцинол, норфедрин, ефедрин, N-метилефедрин, циклогексилетиламін, 1, 2-діаміноциклогексан і подібні.

Розділення рацемічних сумішей також можна здійснювати шляхом елюювання на колонці, заповненій оптично активним розщеплювальним агентом (наприклад, динітробензоїлфенілгліцином). Придатна композиція розчинників для елюювання може бути визначена фахівцем в даній області.

Сполуки згідно з даним винаходом також включають таутомерні форми. Таутомерні форми утворюються в результаті заміщення одинарного зв'язку сусіднім подвійним зв'язком, а також паралельної міграції протона. Таутомерні форми включають прототропні таутомери, які знаходяться в ізомерних станах протонування, що мають таку саму емпіричну формулу і спільний заряд. Приклади прототропних таутомерів включають пари кетон – енол, пари амід – імідна кислота, пари лактам – лактим, пари амід – імідна кислота, пари енамін – імін і циклічні форми, в яких протон може займати два або більше положень в гетероциклічній системі, наприклад, 1H- і 3H-імідазол, 1H-, 2H- і 4H-1, 2, 4-триазол, 1H- і 2H- ізоіндол і 1H- і 2H-піразол. Таутомерні форми можуть перебувати в рівновазі або можуть бути просторово укладені в одну форму шляхом придатного заміщення.

Сполуки згідно з даним винаходом також можуть включати всі ізотопи атомів, що зустрічаються у проміжних або кінцевих сполуках. Ізотопи включають всі атоми, які мають однакове атомне число, але відмінні масові числа.

Передбачається, що термін "сполука" в контексті даної заявки включає всі стереоізомери, геометричні ізомери, таутомери й ізотопи показаних структур. Передбачається, що сполуки в даній заявці, що визначаються назвою або структурою як одна конкретна таутомерна форма, включають інші таутомерні форми, якщо не зазначено інше (наприклад, у випадку пуринових кілець, якщо не зазначено інше, коли назва або структура сполуки містить таутомер 9H, розуміють, що також включений таутомер 7H).

Всі сполуки та їх фармацевтично прийнятні солі можуть перебувати разом з іншими речовинами, такими як вода і розчинники (наприклад, гідрати і сольвати), або можуть бути ізолюваними.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом або їх солі по суті виділені. Під "по суті виділені" мають на увазі, що сполука щонайменше частково або по суті відділена від середовища, в якому вона була утворена або виявлена. Часткове відділення може включати, наприклад, композицію, збагачену сполуками згідно з даним винаходом. Відділення по суті може включати композиції, що містять щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 %, щонайменше приблизно 95 %, щонайменше приблизно 97 % або щонайменше приблизно 99 % за масою сполук згідно з даним винаходом або їх солі. Способи виділення сполук і їх солей є загальноприйнятими в даній області.

Фраза "фармацевтично прийнятний" використана в даній заявці для позначення таких сполук, речовин, композицій і/або лікарських форм, які з медичної точки зору придатні для застосування в контакті з тканинами людини і тварин без викликання зайвої токсичності, подразнення, алергійної реакції або іншої проблеми або ускладнення згідно з розумним співвідношенням ризику і користі.

Вирази "температура повітря" і "кімнатна температура" в контексті даної заявки зрозумілі в даній області і в цілому відносяться до температури, наприклад, температури реакції, яка

приблизно дорівнює температурі в кімнаті, в якій проводять зазначену реакцію, наприклад, температурі від приблизно 20 °C до приблизно 30 °C.

До даного винаходу також включені фармацевтично прийнятні солі сполук, описаних в даній заявці. В контексті даної заявки "фармацевтично прийнятні солі" відносяться до похідних розкритих в даній заявці сполук, причому вихідну сполуку модифікують шляхом перетворення існуючого кислотного або основного фрагмента у форму її солі. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, без обмеження, солі неорганічних або органічних кислот й основних залишків, такі як аміни; лужні й органічні солі кислотних залишків, такі як карбонові кислоти; і подібні.

Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом включають відомі нетоксичні солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом можуть бути синтезовані з вихідної сполуки, яка містить основний або кислотний фрагмент, відомими хімічними способами. Загалом, такі солі можуть бути одержані шляхом проведення реакції між формами вільних кислот або основ таких сполук з стехіометричною кількістю підходящої основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або в їх суміші; в цілому, переважними є неводні середовища, такі як ефір, етилацетат, спирти (наприклад, метанол, етанол, ізопропанол або бутанол) або ацетонітрил (MeCN). Перелік придатних солей можна знайти у виданні Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 і у публікації Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

В даній заявці можуть бути використані наступні скорочення: AcOH (оцтова кислота); Ac₂O (оцтовий ангідрид); вод. (водний); атм. (атмосфера (атмосфер)); Boc (t-бутоксикарбоніл); BOP ((бензотриазол-1-ілокси)трис(диметиламіно) фосфонію гексафторфосфат); br (широкий); Cbz (карбоксибензил); розрах. (розрахований); d (дублет); dd (дублет дублетів); DBU (1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DIAD (N, N'-діізопропіл азидодикарбоксилат); DIEA (N, N'-діізопропілетиламін); DIPEA (N, N'-діізопропілетиламін); ДМФА (N, N'-диметилформамід); EA (етилацетат); Et (етил); EtOAc (етилацетат); г (грам); год., (година (годин)); HATU (N, N, N', N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-іл)уронію гексафторфосфат); HCl (соляна кислота); ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія); Гц (герц); J (константа взаємодії); РХМС (рідинна хроматографія – мас-спектрометрія); m (мультиплет); М (моль); mCPBA (3-хлорпероксибензойна кислота); МС (Мас-спектрометрія); Me (метил); MeCN (ацетонітрил); MeOH (метанол); мг (міліграм); хв. (хвилин); мл (мілілітр (мілілітрів)); ммоль (мілімоль); н. (нормальний); нМ (наномоль); NMP (N-метилпіролідінон); ЯМР (ядерна магнітно-резонансна спектроскопія); OTf (трифторметансульфонат); Ph (феніл); pM (пікомоль); ЗФ-ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія зі зворотною фазою); s (синглет); t (триплет або третинний); TBS (трет-бутилдиметилсиліл); трет (третинний); tt (триплет триплетів); ТФО (трифтороцтова кислота); ТГФ (тетрагідрофуран); мкг (мікрограм); мкл (мікролітр (мікролітрів)); мкМ (мікомоль); % мас. (масовий відсоток).

Синтез

Сполуки згідно з даним винаходом, включаючи їх солі, можуть бути одержані за допомогою відомих методик органічного синтезу, і можуть бути синтезовані згідно з будь-яким із численної кількості можливих шляхів синтезу.

Реакції для одержання сполук згідно з даним винаходом можна проводити у підходящих розчинниках, які може легко вибрати фахівець в області органічного синтезу. Підходящі розчинники можуть по суті не вступати в реакції з вихідними речовинами (реагентами), проміжними сполуками або продуктами при температурах, при яких проводяться реакції, наприклад, температурах, які варіюють від температури замерзання розчинника до температури кипіння розчинника. Конкретну реакцію можна проводити в одному розчиннику або в суміші з більше ніж одного розчинника. Підходящі розчинники для конкретної стадії реакції можуть бути вибрані фахівцем в даній області залежно від конкретної стадії реакції.

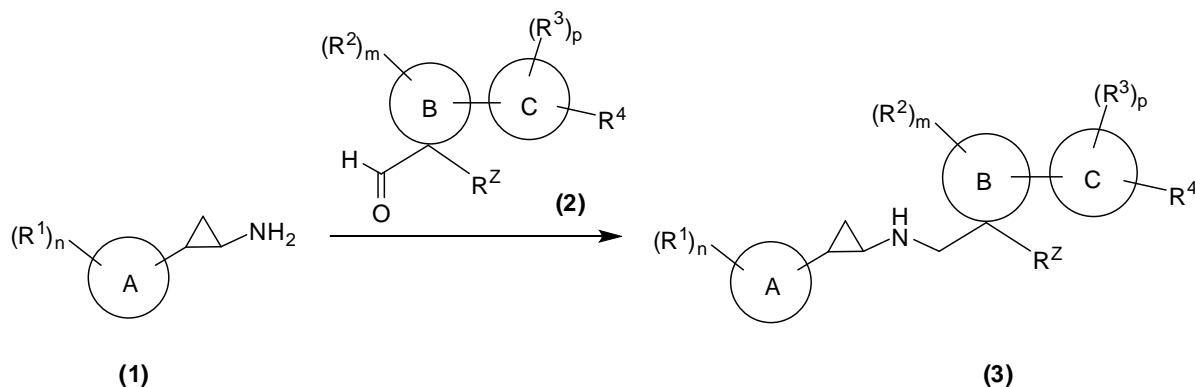
Одержання сполук згідно з даним винаходом може включати захист і зняття захисту з різних хімічних груп. Необхідність захисту і зняття захисту і вибір підходящих захисних груп можуть бути легко визначені фахівцем в даній області. Хімію захисних груп можна знайти, наприклад, у виданні P. G. M. Wuts і T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006), яке включено в дану заявку в повному об'ємі за допомогою посилання. Захисні групи на схемах синтезу зазвичай позначені як "PG".

За ходом реакцій можна спостерігати за допомогою будь-якого підходящого методу, відомого в даній області. Наприклад, за утворенням продукту можна спостерігати за допомогою спектроскопічних засобів, наприклад, ядерної магнітно-резонансної спектроскопії (наприклад, ¹H

або ^{13}C), інфрачервоної спектроскопії, спектрофотометрії (наприклад, оптичної), мас-спектрометрії або хроматографічних методів, таких як високоефективна рідинна хроматографія (ВЕРХ), рідинна хроматографія – мас-спектрометрія (РХМС) або тонкошарова хроматографія (ТШХ). Фахівці в даній області можуть робити очищення сполук за допомогою різних методів, включаючи високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) ("Preparative LC-MC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Combi. Chem. 2004, 6(6), 874-883, яке включено в дану заявку в повному об'ємі за допомогою посилання) і хроматографії на силікагелі з нормальною фазою.

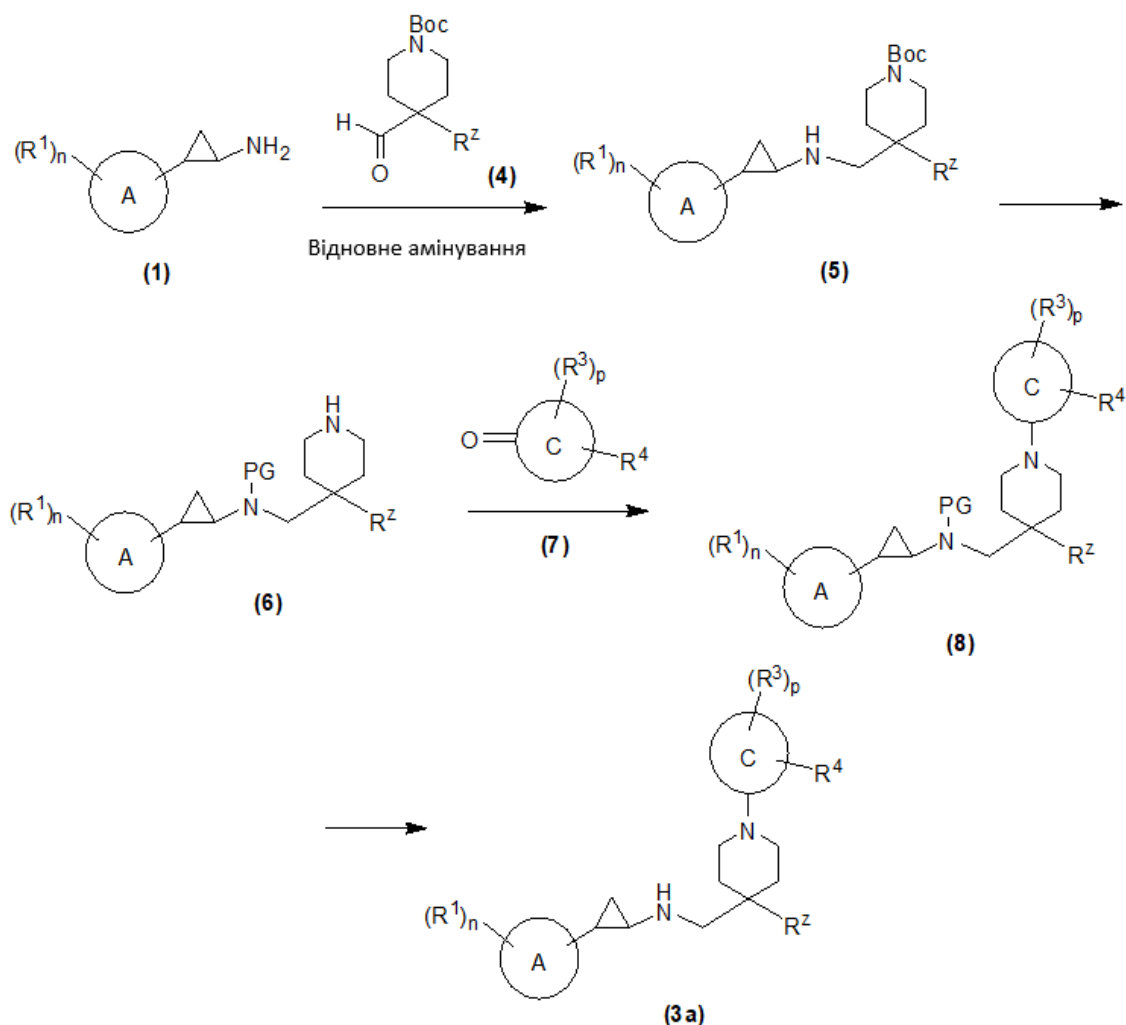
Сполуки формули 3 можуть бути одержані способами, позначеними на Схемі 1. Циклопропіламінова похідна формули 1 може вступати в реакцію з альдегідами формули 2 в умовах відновного амінування, добре відомих в області органічного синтезу, з одержанням відповідних продуктів формули 3. Наприклад, реакцію відновного амінування можна проводити у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ, з використанням відновлюючого агента, такого як, без обмеження, триацетоксиборогідрид натрію, необов'язково у присутності кислоти, такої як оцтова кислота. Якщо будь-які функціональні групи в сполучі 1 або 2 захищені для того, щоб уникнути будь-яких побічних реакцій, може бути проведена наступна стадія зняття захисту з одержанням кінцевого продукту формули 3. Умови зняття захисту можна знайти в літературі або докладному описі в конкретних прикладах, описаних нижче. Вихідні речовини формули 1 або 2 або доступні з комерційних джерел, або можуть бути одержані, як описано в даній заявці, або одержані за допомогою способів, описаних в літературі.

Схема 1



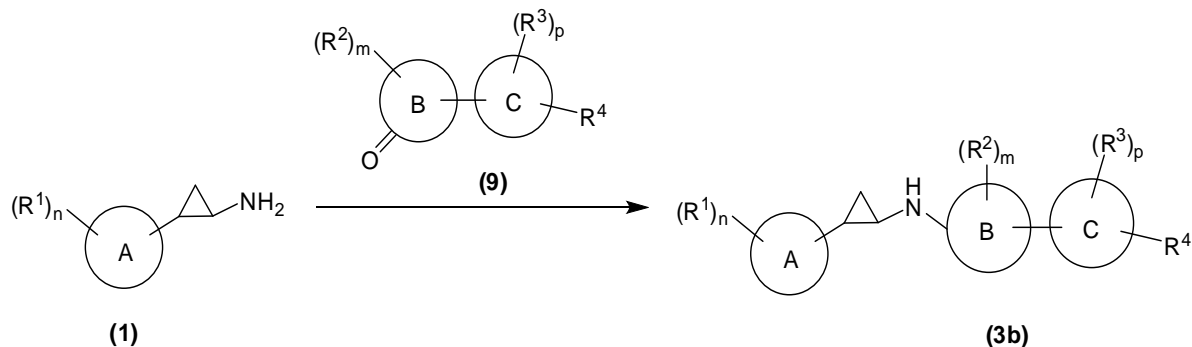
В якості альтернативи сполуки формули 3а можуть бути синтезовані за допомогою способів, наведених на Схемі 2. Відновне амінування похідних циклопропіламіну формули 1 з альдегідами формули 4 при умовах, подібних до описаних на Схемі 1, може призвести до утворення сполук формули 5. Потім вільна аміногрупа в сполучі 5 може бути захищена підходящою захисною групою (PG), такою як, без обмеження, CF_3CO і Cbz , з подальшим селективним видаленням захисної групи Вос за допомогою кислоти з одержанням сполуки 6. Відновне амінування сполуки 6 за допомогою кетону 7 в підходящому розчиннику, такому як ДХМ, з відновлюючим агентом, таким як триацетоксиборогідрид натрію, може призвести до одержання сполуки 8, з якої може бути знятий захист для одержання сполук формули 3а.

Схема 2



Сполуки формули 3b можуть бути одержані за допомогою способів, наведених на Схемі 3, починаючи зі сполук формули 1 і сполуки 9 шляхом відновного амінування у підходящому розчиннику, такому як ДХМ або ТГФ, із застосуванням відновного агента, такого як, без обмеження, триацетоксисборогідрид натрію, необов'язково у присутності кислоти, такої як оцтова кислота. Якщо будь-які функціональні групи в сполуці 1 або 9 захищені для того, щоб уникнути будь-яких побічних реакцій, може бути проведено наступне зняття захисту для одержання кінцевого продукту формули 3b.

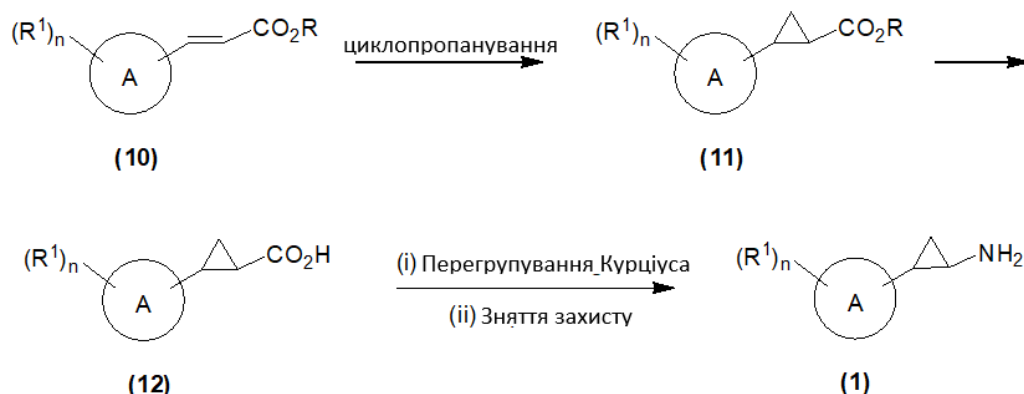
Схема 3



Циклопропіламінові похідні формули 1 можуть бути одержані за допомогою методів, позначених на Схемі 4, починаючи зі α,β -ненасичених ефірів формули 10 (де R являє собою алкіл, такий як етил), які або доступні з комерційних джерел, або одержані з використанням описаних в літературі або наведених тут способів. Циклопропанування сполуки 10 в стандартних умовах, таких як реакція Корі-Чайковського, може призвести до одержання

циклопропілових похідних формули 11. Складний ефір може бути омилений з утворенням кислот формули 12, які можуть бути піддані стандартним умовам для перегрупування Курціуса з подальшим зняттям захисту з одержанням циклопропіламінових похідних формули 1.

Схема 4



5

Способи застосування

Сполуки згідно з даним винаходом являють собою інгібітори LSD1 і, таким чином, підходять для застосування в лікуванні захворювань та порушень, пов'язаних із активністю LSD1. Для варіантів застосування, описаних нижче, можуть бути використані будь-які сполуки згідно з даним винаходом, включаючи будь-які їх варіанти реалізації.

10

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом більше селективні щодо LSD1, ніж щодо LSD2, тобто сполуки зв'язуються з LSD1 або інгібують її з більшою спорідненістю або більшою активністю у порівнянні з LSD2. У цілому, селективність може бути щонайменше 5-кратною, щонайменше 10-кратною, щонайменше 20-кратною, щонайменше 50-кратною, щонайменше 100-кратною, щонайменше 200-кратною, щонайменше 500-кратною або щонайменше 1000-кратною.

15

Як інгібітори LSD1, сполуки згідно з даним винаходом підходять для застосування в лікуванні LSD1-опосередкованих захворювань та порушень. Термін "LSD1-опосередковане захворювання" або "LSD1-опосередковане порушення" відноситься до будь-якого захворювання або хворобливого стану, при якому LSD1 відіграє певну роль, або до випадків, коли захворювання або хворобливий стан пов'язаний з експресією або активністю LSD1. Отже, сполуки згідно з даним винаходом підходять для застосування в лікуванні або полегшенні важкості захворювань та станів, при яких, як відомо, відіграє певну роль LSD1.

20

Захворювання та стани, які можна лікувати за допомогою сполук згідно з даним винаходом, у цілому включають ракові захворювання, запалення, аутоімунні захворювання, патогенез, викликаний вірусами, бета-глобінопатії та інші захворювання, пов'язані з активністю LSD1.

25

Ракові захворювання, які можна лікувати за допомогою сполук згідно з даним винаходом, включають, наприклад, гематологічні ракові захворювання, саркоми, ракові захворювання легень, ракові захворювання шлунково-кишкового тракту, ракові захворювання сечостатевої системи, гінекологічні ракові захворювання та ракові захворювання шкіри.

30

Приклади гематологічних ракових захворювань включають, наприклад, лімфоми і лейкози, такі як гострий лімфобластний лейкоз (ALL), гострий мієлобластний лейкоз (AML), гострий промієлоцитарний лейкоз (APL), хронічний лімфолейкоз (CLL), хронічний мієлолейкоз (CML), дифузійна В-великоклітинна лімфома (DLBCL), лімфома з клітин мантиї, неходжкінська лімфома (включаючи рецидивну і рефрактерну неходжкінську лімфому (NHL) і рецидивну фолікулярну неходжкінську лімфому), лімфома Ходжкіна, мієлопроліферативні захворювання (наприклад, первинний мієлофіброз (PMF), дійсна поліцитемія (PV), есенційна тромбоцитемія (ET)), мієлодиспластичний синдром (MDS) і множинна мієлома.

35

Приклади сарком включають, наприклад, хондросаркому, саркому Юінга, остеосаркому, рабдіомісаркому, ангіосаркому, фібросаркому, ліпосаркому, міксому, рабдіому, фіброму, ліпому, гамартому і тератому.

40

Приклади ракових захворювань легень включають, наприклад, недрібноклітинний рак легень (NSCLC), бронхогенну карциному (пласкоклітинну, недиференційовану дрібноклітинну, недиференційовану великоклітинну, аденокарциному), альвеолярну (бронхіолярну) карциному, аденому бронха, хондроматозну гамартому і мезотеліому.

45

Приклади ракових захворювань шлунково-кишкового тракту включають, наприклад, ракові захворювання стравоходу (пласкоклітинна карцинома, аденокарцинома, лейоміосаркома, лімфома), шлунка (карцинома, лімфома, лейоміосаркома), підшлункової залози (протокова аденокарцинома, інсулінома, глюкагонома, гастринома, карциноїдні пухлини, віпома), тонкого кишківника (аденокарцинома, лімфома, карциноїдні пухлини, саркома Капоші, лейоміома, гемангіома, ліпома, нейрофіброма, фіброма), товстого кишківника (аденокарцинома, тубулярна аденома, ворсинчаста аденома, гамартома, лейоміома) і колоректальний рак.

Приклади ракових захворювань сечостатевої шляхів включають, наприклад, ракові захворювання нирки (аденокарцинома, пухлина Вільма [нефробластома]), сечового міхура й уретри (пласкоклітинна карцинома, перехідно-клітинна карцинома, аденокарцинома), передміхурової залози (аденокарцинома, саркома) і сім'яників (семінома, тератома, ембріональна карцинома, тератокарцинома, хоріокарцинома, саркома, карцинома інтерстиціальних клітин, фіброма, фіброаденома, аденоматоїдні пухлини, ліпома).

Приклади ракових захворювань печінки включають, наприклад, гепатому (гепатоклітинну карциному), холангіокарциному, гепатобластома, ангіосаркому, гепатоклітинну аденому і гемангіому.

Приклади ракових захворювань кісток включають, наприклад, остеогенну саркому (остеосаркому), фібросаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитоксантому, хондросаркому, саркому Юінга, злоякісну лімфому (ретиккулярно-клітинну саркому), множинну мієлому, злоякісну гігантклітинну хордому, остеохондрому (кістково-хрящові екзостози), доброякісну хондрому, хондробластома, хондроміксифіброму, остеїд-остеома і гігантклітинні пухлини.

Приклади ракових захворювань нервової системи включають, наприклад, ракові захворювання черепа (остеома, гемангіома, гранулема, ксантома, деформувальний остит), оболонки головного мозку (менінгіома, менінгіосаркома, гліоматоз), мозку (астроцитиома, медулобластома, гліома, епендиміома, герміома (пінеалома), мультиформна гліобластома, олігодендрогліома, шванома, ретинобластома, вроджені пухлини) і спинного мозку (нейрофіброма, менінгіома, гліома, саркома), а також нейробластома і хворобу Лерміта-Дюкло.

Приклади гінекологічних ракових захворювань включають, наприклад, ракові захворювання матки (карцинома ендометрія), шийки матки (карцинома шийки матки, передпухлинна дисплазія шийки матки), яєчників (карцинома яєчників (сірозна цистаденокарцинома, слизоутворююча цистаденокарцинома, некласифікована карцинома), гранулезоклітинні пухлини, пухлини із сертолі-лейдигівських клітин, дисгерміома, злоякісна тератома), піхви (пласкоклітинна карцинома, внутрішньоепітеліальна карцинома, аденокарцинома, фібросаркома, меланома), піхви (світлоклітинна карцинома, пласкоклітинна карцинома, ботриоїдна саркома (ембріональна рабдоміосаркома) і фалопієвих труб (карцинома).

Приклади ракових захворювань шкіри включають, наприклад, меланому, базальноклітинну карциному, пласкоклітинну карциному, саркому Капоші, синдром диспластичного невуса, ліпому, ангіому, дерматофіброму і келоїди.

Сполуки згідно з даним винаходом додатково можуть застосовуватися для лікування типів раку, при яких LSD1 може бути надекспресований, включаючи, наприклад, рак молочної залози, передміхурової залози, органів голови і шиї, гортані, порожнини рота та щитовидної залози (наприклад, папілярна карцинома щитовидної залози).

Сполуки згідно з даним винаходом додатково можуть застосовуватися для лікування генетичних порушень, таких як синдром Каудена та синдром Банаяна-Зонана.

Сполуки згідно з даним винаходом додатково можуть застосовуватися для лікування вірусних захворювань, таких як вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), цитомегаловірус людини, вірус гепатиту В (HBV) й аденовірус.

Сполуки згідно з даним винаходом додатково можуть застосовуватися для лікування бета-глобінотій, включаючи, наприклад, бета-таласемію та серповидноклітинну анемію.

В контексті даної заявки термін "приведення в контакт" відноситься до об'єднання позначених фрагментів у системі *in vitro* або в системі *in vivo*. Наприклад, "приведення в контакт" білка LSD1 зі сполукою згідно з даним винаходом включає введення сполуки згідно з даним винаходом індивіду або пацієнту, такому як людина, що має білок LSD1, а також, наприклад, введення сполуки згідно з даним винаходом в зразок, що містить клітинний препарат або очищений препарат, що містить білок LSD1.

В контексті даної заявки терміни "індивід" або "пацієнт", які використовуються взаємозамінно, відносяться до будь-якої тварини, включаючи ссавців, переважно до мишей, пацюків, інших гризунів, собак, кішок, свиней, великої рогатої худоби, овець, коней або приматів, і найбільше переважно до людини.

В контексті даної заявки фраза "терапевтично ефективна кількість" відноситься до кількості активної сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідь у тканині, системі, тварини, індивіду або людини, якій допомагає дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист.

5 В контексті даної заявки термін "лікувати" або "лікування" відноситься до інгібування захворювання; наприклад, інгібування захворювання, стану або порушення в індивіда, що має або демонструє патологію або симптоматику зазначеного захворювання, стану або порушення (тобто припинення подальшого розвитку патології і/або симптоматики) або зменшення інтенсивності захворювання; наприклад, зменшення інтенсивності захворювання, стану або порушення в індивіда, що має або демонструє патологію або симптоматику зазначеного захворювання, стану або порушення (тобто обіг патології та/або симптоматики), наприклад, зменшення важкості захворювання.

10 В контексті даної заявки термін "запобігати" або "запобігання" відноситься до запобігання захворювання; наприклад, запобігання захворювання, стану або порушення в індивіда, який може мати схильність до зазначеного захворювання, стану або порушення, але ще не має або не демонструє патології або симптоматики зазначеного захворювання.

Комбінована терапія

Сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати в комбінованій терапії, при якій сполуку згідно з даним винаходом вводять у сукупності з іншими лікарськими засобами, наприклад, введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Зазначені додаткові терапевтичні агенти зазвичай являють собою агенти, які як правило використовують для лікування конкретного стану. Зазначені додаткові терапевтичні агенти можуть включати, наприклад, хіміотерапевтичні агенти, протизапальні агенти, стероїди, імуносупресори, а також інгібітори Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K для лікування LSD1-опосередкованих захворювань, порушень або станів. Зазначені один або більше додаткових фармацевтичних агентів можуть бути введені пацієнту одночасно або послідовно.

У деяких варіантах реалізації сполуки згідно з даним винаходом можна використовувати в комбінації з терапевтичним агентом, що впливають на епігенетичний регулятор. Приклади епігенетичних регуляторів включають метилтрансферази лізину гістонів, метилтрансферази аргініну гістонів, деметилази гістонів, деацетилази гістонів, ацетилази гістонів і ДНК-метилтрансферази. Інгібітори деацетилази гістонів включають, наприклад, вориностат.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з хіміотерапевтичними агентами або іншими анти-проліферативними агентами. Сполуки згідно з даним винаходом також можна застосовувати в комбінації з терапією, такою як хірургія або променева терапія, наприклад, гамма-випромінюванням, променева терапія нейтронним пучком, протонна терапія, брахітерапія та системна терапія радіоактивними ізотопами. Приклади підходящих хіміотерапевтичних агентів включають будь-які з перерахованих: абарелікс, альдеслейкін, алемтузумаб, алітретиніон, алопуринол, альтретамін, анастрозол, триоксид миш'яку, аспарагіназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеоміцин, бортезоміб, бусульфан для внутрішньовенного введення, бусульфан для перорального введення, калустерон, капецитабін, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлорамбуцил, цисплатин, кладрибін, клофарабін, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин, дактиноміцин, дальтепарин натрію, дазатиніб, даунорубіцин, децитабін, денілейкін, денілейкін дифтитокс, дексразоксан, доксетаксел, доксорубіцин, дромостанолону пропіонат, екулізумаб, епірубіцин, ерлотиніб, естрамустин, етопозиду фосфат, етопозид, екземестан, фентанілу цитрат, філграстим, флоксурин, флударабін, фторурацил, фулвестрант, гефітініб, гемцитабін, гемтузумаб, озогаміцин, гозереліну ацетат, гістреліну ацетат, ібритумомаб тіуксетан, ідарубіцин, іфосфамід, іматинібу мезилат, інтерферон альфа 2a, іринотекан, лапатинібу дитозилат, леналідомід, летрозол, лейковорин, лейпроліду ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамін, мегестролу ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, мітоміцин C, мітотан, мітоксантрон, нандролону фенпропіонат, неларабін, нофетумомаб, оксаліплатин, паклітаксел, памідронат, панітумомаб, панобіностат, пегаспаргаза, пегфілграстим, пеметрексед динамій, пентостатин, піпоброман, плікаміцин, прокарбазин, хінакрин, расбуриказа, ритуксимаб, руксолітиніб, сорафеніб, стрептозоцин, сунітиніб, сунітинібу малеат, тамоксифен, темозоломід, теніпозид, тестолактон, талідомід, тіогуанін, тіотеп, топотекан, тореміфен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноін, урамустин, валрубіцин, вінбластин, вінкрестин, винорелбін, вориностат і золедронат.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань сполуку згідно з даним винаходом також можна застосовувати в комбінації з руксолітинібом.

Для лікування раку та інших проліферативних захворювань сполуку згідно з даним винаходом можна застосовувати в комбінації з таргетними видами терапії, включаючи інгібітори кінази JAK (Руксолітиніб, JAK1-селективний), інгібітори кінази Pim, інгібітори кінази PI3, включаючи PI3K-дельта-селективні й інгібітори PI3K широкого спектра, інгібітори MEK, інгібітори цикліназалежної кінази, інгібітори b-RAF, інгібітори mTOR, інгібітори протеасом (Бортесоміб, Карфілзоміб), інгібітори HDAC (Панобіностат, Воріностат), інгібітори ДНК-метилтрансферази, дексаметазон, інгібітори членів бромо- й екстратермінального сімейства та інгібітори індоламін-2,3-діоксигенази.

Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку згідно з даним винаходом можна вводити в комбінації з кортикостероїдом, таким як триамцінолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднізолон або флуметолон.

Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку згідно з даним винаходом можна вводити в комбінації з імуносупресором, таким як флуоцинолон ацетонід (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) або циклоспорин (Restasis®).

Для лікування аутоімунних або запальних станів сполуку згідно з даним винаходом можна вводити в комбінації з одним або більше додаткових агентів, вибраних з Dehydrex™ (Holles Labs), Civamide (Opko), гіалуронату натрію (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), циклоспорину (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), екабета натрію (Senju-Ista), гефарнату (Santen), 15-(s)-гідроксиейкозатетраєнової кислоти (15(S)-HETE), цевілеміну, доксицикліну (ALTY-0501, Alacrity), міноцикліну, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорину A (Nova22007, Novagali), окситетрацикліну (Дораміцин, MOL1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-дигідрокси-5-[6-[(3-йодфеніл)метиламіно]пурин-9-іл]-N-метилоксолан-2-карбаміл, Can-Fite Biopharma), воклоспорину (LX212 або LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетичний аналог резолвіну, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглітазону (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Лакритину (Senju), ребаміпіду (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Університет Пенсильванії й Університет Темпл), пілокарпіну, такролімусу, пімекролімусу (AMS981, Novartis), лотепреднола етабонату, ритуксимабу, диквафосолу тетрагідрату (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегідроепіандростерону, анакіну, ефалізумабу, мікофеноляту натрію, етанерцепту (Embrex®), гідроксихлорохіну, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) або талідоміду.

У деяких варіантах реалізації сполуку згідно з даним винаходом можна вводити в комбінації з одним або більше агентами, вибраними з антибіотиків, протигрибкових, противірусних, анестетиків, протизапальних агентів, включаючи стероїдні та нестероїдні протизапальні агенти, і протиалергійні агенти. Приклади підходящих лікарських засобів включають аміноглікозиди, такі як амікацин, гентаміцин, тобраміцин, стрептоміцин, нетилміцин і канаміцин; фторхінолони, такі як ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, тровафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин й еноксацин; нафтиридин; сульфонаміди; поліміксин; хлормафенікол; неоміцин; парамоміцин; колістиметат; бацитрацин; ванкоміцин; тетрацикліни; рифампін і його похідні ("рифампіни"); циклосерин; бета-лактами; цефалоспорины; амфотерицини; флуконазол; флуцитозин; натаміцин; міконазол; кетоконазол; кортикостероїди; диклофенак; флурбіпрофен; кеторолак; супрофен; кромолін; лодоксамід; левокабастин; нафазолін; антазолін; фенірамін або азалідні антибіотики.

Інші приклади агентів, з одним або більше з яких можна комбінувати сполуку згідно з даним винаходом, включають терапію для хвороби Альцгеймера, таку як донепезил і ривастигмін; терапію для хвороби Паркінсона, таку як L-DOPA/карбідопу, ентакапон, ропінірол, праміпексол, бромокриптин, перголід, тригексифенідил й амантадин; агент для лікування розсіяного склерозу (РС), такий як бета-інтерферон (наприклад, Avonex® (Авонекс®) і Rebif® (Рібіф®), глатирамеру ацетат і мітоксантрон; терапію для астми, таку як албутерол і монтелукаст; агент для лікування шизофренії, такий як зипрекса, риспердал, сероквель і галоперидол; протизапальний агент, такий як кортикостероїд, наприклад, дексаметазон або преднізон, блокатор ФНО, IL-1 RA, азатіоприн, циклофосфамід і сульфасалазин; імуномодулюючий агент, включаючи імуносупресивні агенти, такі як циклоспорин, такролімус, рапаміцин, мікофенолату мофетил, інтерферон, кортикостероїд, циклофосфамід, азатіоприн і сульфасалазин; нейротрофічний фактор, такий як інгібітор ацетилхолінстерази, інгібітор MAO, інтерферон, протисудомний засіб, блокатор іонних каналів, рилузол або агент проти хвороби Паркінсона; агент для лікування серцевосудинного захворювання, такий як бета-блокатор, інгібітор ACE, діуретик, нітрат, блокатор кальцієвих каналів або статин; агент для лікування захворювання печінки, такий як кортикостероїд, холестирамін, інтерферон і противірусний агент; агент для лікування

захворювань крові, такий як кортикостероїд, протилейкозний агент або фактор росту; або агент для лікування імунodefіцитних порушень, такий як гамма-глобулін.

Біологічні лікарські засоби, такі як антибіотики і цитокіни, які застосовують в якості протиракових агентів, можна комбінувати зі сполуками згідно з даним винаходом. Крім того, зі сполуками згідно з даним винаходом можна комбінувати лікарські засоби, що модулюють мікросередовище або імунні відповіді. Прикладами таких лікарських засобів є анти-Her2 антитіла, анти-CD20 антитіла, анти-CTLA1, анти-PD-1, анти-PDL1 та інші імунотерапевтичні лікарські засоби.

Склад, лікарські форми та введення

При застосуванні в якості лікарських препаратів сполуки згідно з даним винаходом можна вводити у формі фармацевтичних композицій. Такі композиції можна одержувати способами, широко відомими в області фармацевтики, і можна вводити різними шляхами, залежно від того, потрібне локальне або системне лікування, і від зони, що вимагає лікування. Введення може бути місцевим (включаючи кризьшкірну, епідермальну, офтальмологічну доставку і доставку в слизуваті оболонки, включаючи інтраназальну, вагінальну і ректальну доставку), легеневим (наприклад, шляхом інгаляції або інсуфляції порошків й аерозолів, у тому числі за допомогою інгалятора; інтратрахеальним або інтраназальним), пероральним або парентеральним. Парентеральне введення включає внутрішньовенне, інтраартеріальне, підшкірне, інтраперитонеальне, внутрішньом'язове введення або ін'єкцію або інфузію; або інтракраніальне, наприклад, інтратекальне або інтравентрикулярне введення. Парентеральне введення можна здійснювати у формі одиничного болюсного введення або, наприклад, за допомогою помпи для безперервної перфузії. Фармацевтичні композиції та склади для місцевого застосування можуть включати кризьшкірні пластирі, мазі, лосьйони, креми, гелі, краплі, супозиторії, спреї, розчини і порошки. Може бути необхідним або бажаним використання стандартних фармацевтичних носіїв, водних, порошкових або масляних основ, загусників і подібних.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, які містять в якості активного інгредієнта сполуку згідно з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями (допоміжними речовинами). У деяких варіантах реалізації зазначена композиція підходить для місцевого застосування. При одержанні композицій згідно з даним винаходом активний інгредієнт зазвичай змішують з допоміжною речовиною, розбавляють допоміжною речовиною або розміщують у такий носій у формі, наприклад, капсули, саше, паперу або іншого контейнера. Коли допоміжна речовина виступає в ролі розріджувача, вона може являти собою тверду, напівтверду або рідку речовину, яка служить наповнювачем, носієм або середовищем для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть перебувати у формі таблеток, пігулок, порошків, пастилок, саше, крохмальних капсул, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (у вигляді твердої речовини або в рідкому середовищі), мазей, що містять, наприклад, до 10 % мас. активної сполуки, м'яких і твердих желатинових капсул, стерильних розчинів для ін'єкцій і стерильних упакованих порошків.

При одержанні складу активна сполука може бути подрібнена для одержання підходящого розміру частинок перед об'єднанням її з іншими інгредієнтами. Якщо активна сполука по суті нерозчинна, її можна подрібнити до розміру частинок менше 200 меш. Якщо активна сполука по суті розчинна у воді, розмір частинок можна змінити шляхом подрібнювання для одержання по суті однорідного розподілу в складі, наприклад, приблизно 40 меш.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути подрібнені за допомогою відомих методик подрібнювання, наприклад, мокрого подрібнювання, для одержання розміру частинок, що підходить для формування таблеток або інших типів приготування складів. Тонкоподрібнені (такі, що складаються з наночастинок) склади сполук згідно з даним винаходом можуть бути отримані способами, відомими в даній області, наприклад, див. міжнародну заявку на патент № WO 2002/000196.

Деякі приклади підходящих допоміжних речовин включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбітол, манітол, крохмалі, аравійську камедь, фосфат кальцію, альгірати, трагакант, желатин, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп і метилцелюлозу. Склади можуть додатково включати: змащувальні речовини, такі як тальк, стеарат магнію та мінеральне масло; змочувальні агенти; емульгатори і суспендуєчі агенти; консерванти, такі як метил- і пропілгідроксибензоати; підсолоджувачі і смакові добавки. Композиції згідно з даним винаходом можуть бути складені для забезпечення швидкого, вповільненого або відкладеного вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту шляхом застосування методик, відомих в даній області.

Композиції можуть бути складені в одиничну лікарську форму, причому кожне дозування містить від приблизно 5 до приблизно 1000 мг (1 г), більше типово від приблизно 100 мг до приблизно 500 мг, активного інгредієнта. Термін "одиничні лікарські форми" відноситься до фізично дискретних одиниць, що підходять для використання в якості одиничних доз для суб'єктів типу людина або інших тварин, причому кожна одинична форма містить заздалегідь визначену кількість активної речовини, розраховану для того, щоб забезпечити необхідний терапевтичний ефект, у комбінації з підходящою фармацевтичною допоміжною речовиною.

Активна сполука може бути ефективною у широкому діапазоні доз, і її зазвичай вводять у фармацевтично ефективній кількості. Проте, слід розуміти, що кількість сполуки для фактичного введення зазвичай буде визначати лікар, виходячи з відповідних обставин, включаючи стан, який зазнає лікування, вибраний шлях введення, сполуки, що фактично вводиться, вік, масу тіла і відповідь окремо взятого пацієнта, важкості симптомів пацієнта та подібні.

Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, основний активний інгредієнт змішують з фармацевтичною допоміжною речовиною з утворенням твердої попередньої композиції, що містить гомогенну суміш сполуки згідно з даним винаходом. Коли такі тверді попередні композиції згадують як гомогенні, це означає, що активний інгредієнт зазвичай рівномірно диспергований за всією композицією, таким чином, що композицію можна легко розділити на рівноєфективні одиничні лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули. Таку тверду попередню композицію потім розділяють на одиничні лікарські форми типу, описаного вище, з вмістом активного інгредієнта згідно з даним винаходом від, наприклад, приблизно 0,1 до приблизно 1000 мг.

Таблетки або пігулки згідно з даним винаходом можуть бути покриті оболонкою або іншим способом складені для забезпечення лікарської форми, яка забезпечує перевагу пролонгованої дії. Наприклад, таблетка або пігулка може містити внутрішній і зовнішній дозований компонент, причому останній перебуває у формі покриття над першим. Зазначені два компоненти можуть бути розділені ентросолубільним шаром, який служить для запобігання розщеплення в шлунку і дозволяє внутрішньому компоненту неушкодженим пройти у дванадцятипалу кишку або вивільнятися з вповільненням. Для подібних ентросолубільних шарів або покриттів можна використовувати численну кількість речовин, включаючи ряд полімерних кислот і сумішей полімерних кислот з такими речовинами, як шелак, цетиловий спирт й ацетат целюлози.

Рідкі форми, в які можуть бути укладені сполуки та композиції згідно з даним винаходом для перорального введення або введення шляхом ін'єкції, включають водні розчини, придатним чином ароматизовані сиропи, водні або масляні суспензії й ароматизовані емульсії з харчовими маслами, такими як бавовняне масло, кунжутне масло, кокосове масло або арахісове масло, а також еліксири та подібні фармацевтичні носії.

Композиції для інгаляції або інсуфляції включають розчини та суспензії у фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках або їх сумішах і порошки. Рідкі або тверді композиції можуть містити придатні фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, описані вище. У деяких варіантах реалізації композиції вводять через пероральний або назальний дихальний шлях для місцевої або системної дії. Композиції можуть бути укладені в розпилювальну форму з використанням інертних газів. Розчини у розпилювальній формі можна вдихати безпосередньо з розпилювального пристрою, або розпилювальний пристрій може бути прикріплений до лицьової маски або до дихального пристрою з перемикальним позитивним тиском. Композиції у формі розчинів, суспензій або порошків можна вводити пероральним або назальним шляхом за допомогою пристроїв, які доставляють склад придатним способом.

Склади для місцевого застосування можуть містити один або більше звичайних носіїв. У деяких варіантах реалізації мазі можуть містити воду й один або більше гідрофобних носіїв, вибраних, наприклад, із рідкого парафіну, алкілового ефіру поліоксіетилену, пропіленгліколя, білого вазеліну і подібних. Композиції-носії кремів можуть бути засновані на воді в комбінації з гліцерином й одним або більше іншим компонентом, наприклад, гліцеринмоностеаратом, ПЕГ-гліцеринмоностеаратом і цетилстеариловим спиртом. Гелі можуть бути складені з використанням ізопропілового спирту і води підходящим способом у комбінації з іншими компонентами, такими як, наприклад, гліцерин, гідроксипропілцелюлоза та подібні. У деяких варіантах реалізації склади для місцевого застосування містять щонайменше приблизно 0,1, щонайменше приблизно 0,25, щонайменше приблизно 0,5, щонайменше приблизно 1, щонайменше приблизно 2 або щонайменше приблизно 5 % мас. сполуки згідно з даним винаходом. Склади для місцевого застосування можуть бути підходящим чином упаковані в туби місткістю, наприклад, 100 г, які необов'язково поставляються з інструкціями з лікування вибраного показання до застосування, наприклад, псоріазу або іншого захворювання шкіри.

Кількість сполуки або композиції для введення пацієнтові буде варіювати залежно від того, що вводять, мети введення, такої як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення та подібних. При терапевтичному застосуванні композиції можна вводити пацієнту, що вже страждає захворюванням, у кількості, достатній для лікування або щонайменше часткового придушення симптомів захворювання та його ускладнень. Ефективні дози будуть залежати від захворювання, що зазнає лікування, а також рішення лікаря, залежно від таких факторів, як важкість захворювання, вік, маса тіла та загальний стан пацієнта і т.д.

Композиції для введення пацієнту можуть перебувати у формі фармацевтичних композицій, описаних вище. Такі композиції можна стерилізувати за допомогою стандартних методик стерилізації або піддавати стерильній фільтрації. Водні розчини можуть бути впаковані для застосування в тому виді, як вони є, або ліофілізовані, причому ліофілізований препарат комбінують зі стерильним водним носієм перед введенням. рН препаратів сполук зазвичай буде мати значення від 3 до 11, більше переважно від 5 до 9 і найбільше переважно від 7 до 8. Потрібно розуміти, що застосування конкретних перерахованих вище допоміжних речовин, носіїв або стабілізаторів призведе до утворення фармацевтичних солей.

Терапевтична доза сполуки згідно з даним винаходом може варіювати залежно від, наприклад, конкретної мети, для якої застосовують лікування, способу введення сполуки, стану здоров'я пацієнта та рішення лікаря, що призначає лікування. Пропорція або концентрація сполуки згідно з даним винаходом у фармацевтичній композиції може варіювати залежно від ряду факторів, включаючи дозу, хімічні характеристики (наприклад, гідрофобність) і шлях введення. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути надані у водному фізіологічному буферному розчині, що містить від приблизно 0,1 до приблизно 10 % мас./об. сполуки для парентерального введення. Деякі типові діапазони доз складають від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 г/кг маси тіла на добу. У деяких варіантах реалізації діапазон доз складає від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 100 мг/кг маси тіла на день. Напевно, доза буде залежати від таких змінних, як тип і ступінь прогресії захворювання або порушення, загального стану здоров'я конкретного пацієнта, відносної біологічної ефективності вибраної сполуки, складу допоміжної речовини і шляху введення. Ефективні дози можуть бути екстрапольовані з кривих доза-відповідь, отриманих на системах тестування *in vitro* або на експериментальних моделях на тваринах.

Композиції згідно з даним винаходом можуть додатково містити один або більше додаткових фармацевтичних агентів, таких як хіміотерапевтичну, стероїдну, протизапальну сполуку або імуносупресор, приклади яких наведені в даному описі вище.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути надані або застосовані в комбінації з супутнім діагностичним обладнанням. В контексті даної заявки термін "супутнє діагностичне обладнання" відноситься до діагностичного обладнання придатного для визначення безпечного й ефективного застосування терапевтичного агента. Наприклад супутнє діагностичне обладнання можна використовувати для індивідуалізації дози терапевтичного агента для конкретного суб'єкта, визначення підходящих субпопуляцій для лікування або визначення популяцій, які не повинні одержувати конкретне лікування внаслідок підвищеного ризику серйозних побічних ефектів.

У деяких варіантах реалізації супутнє діагностичне обладнання використовують для спостереження за відповіддю пацієнта на лікування. У деяких варіантах реалізації супутнє діагностичне обладнання використовують для визначення суб'єкта, який швидше за все одержить користь від конкретної сполуки або терапевтичного агента. У деяких варіантах реалізації супутнє діагностичне обладнання використовують для визначення суб'єкта, що має високий ризик небажаних побічних ефектів від введення терапевтичного агента у порівнянні з референтним стандартом. У деяких варіантах реалізації супутнє діагностичне обладнання являє собою засіб для діагностики або візуалізації *in vitro*, вибраний зі списку допущених або схвалених FDA супутніх діагностичних обладнань. У деяких варіантах реалізації супутнє діагностичне обладнання вибране зі списку тестів, які були допущені або схвалені Центром з медичних виробів і радіаційної безпеки (Center for Devices and Radiological Health).

Мічені сполуки та способи аналізу

Інший аспект даного винаходу відноситься до мічених сполук згідно з даним винаходом (радіоізотопно-мічені, мічені флуоресцином і т.д.), які підходять для застосування не тільки в методах візуалізації, але також і в аналізах, як *in vitro*, так і *in vivo*, для локалізації та підрахунку LSD1 у зразках тканин, включаючи тканину людини, і для визначення лігандів LSD1 шляхом придушення зв'язування міченої сполуки. Відповідно, даний винахід охоплює аналізи LSD1, які включають такі мічені сполуки.

Даний винахід додатково включає ізотопно-мічені сполуки згідно з даним винаходом. "Ізотопно-» або « радіоізотопно-мічена" сполука являє собою сполуку згідно з даним винаходом, у якій один або більше атомів замінені або заміщені атомом, що мають атомну масу або масове число, відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається у природі (тобто природнього походження). Придатні радіонукліди, які можуть бути інкорпоровані в сполуки згідно з даним винаходом, включають, без обмеження, ^3H (також позначається як Т – тритій), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I і ^{131}I . Радіонуклід, який інкорпорований у дані радіоізотопно-мічені сполуки, буде залежати від конкретного застосування такої радіоізотопно-міченої сполуки.

Потрібно розуміти, що "радіоізотопно-мічена" або "мічена сполука" являє собою сполуку, в яку інкорпорований щонайменше один радіонуклід. У деяких варіантах реалізації такий радіонуклід вибраний з групи, що складається з ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S і ^{82}Br . У деяких варіантах реалізації в сполуку інкорпоровано 1, 2 або 3 атоми дейтерію.

Даний винахід може додатково включати способи синтезу для інкорпорації радіоізотопів у сполуки згідно з даним винаходом. Способи синтезу для інкорпорації радіоізотопів в органічні сполуки добре відомі в даній області, і середній фахівець в даній області з легкістю визначить способи, застосовні для сполук згідно з даним винаходом.

Мічена сполука згідно з даним винаходом може застосовуватися в скринінговому аналізі для визначення/оцінювання сполук. Наприклад, мічена сполука, яку синтезували або визначили (тобто тестова сполука), може бути оцінена на предмет її здатності зв'язувати LSD1 за допомогою спостереження за зміною її концентрації при контакті з LSD1, через відстеження мітки. Наприклад, тестова сполука (мічена) може бути оцінена на предмет її здатності зменшувати зв'язування іншої сполуки, яка, як відомо, зв'язується з LSD1 (тобто стандартної сполуки). Відповідно, здатність тестової сполуки конкурувати зі стандартною сполукою за зв'язування з LSD1 прямо корелює з її зв'язувальною здатністю. І навпаки, у деяких скринінгових аналізах стандартна сполука є міченою, а тестові сполуки неміченими. Відповідно, спостерігають за концентрацією міченої стандартної сполуки з метою оцінити конкуренцію між стандартною сполукою та тестовою сполукою, і в такий спосіб встановлюють відносну зв'язувальну здатність тестової сполуки.

Даний винахід буде більш докладно описаний за допомогою конкретних прикладів. Наступні приклади запропоновані в ілюстративних цілях і не передбачаються як обмежуючі об'єм даного винаходу будь-яким чином. Фахівцям в даній області будуть очевидні різні некритичні параметри, які можна змінити або модифікувати з одержанням по суті таких самих результатів. Було виявлено, що сполуки, наведені у Прикладах, є інгібіторами LSD1, як описано нижче.

ПРИКЛАДИ

Експериментальні способи одержання сполук згідно з даним винаходом наведені нижче. Попереднє очищення за допомогою PX-MC для деяких отриманих сполук проводили на мас-спрямованих системах фракціонування Waters. Основні налаштування обладнання, протоколи і керуюче програмне забезпечення для функціонування таких систем детально описані в літературі. Див., наприклад, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MC", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MC Configurations i Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); і "Preparative LC-MC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Поділювані сполуки зазвичай піддавали аналітичній рідинній хроматографії – мас-спектрометрії (PXMC) для оцінювання чистоти при наступних умовах: Інструмент; Agilent серії 1100, LC/MSD, Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ з розміром частинок 5мкМ, 2,1 × 5,0 мм, Буфери: рухома фаза А: 0,025 % ТФО у воді та рухома фаза В: ацетонітрил; градієнт від 2 % до 80 % В за 3 хвилини при швидкості потоку 2,0 мл/хвилину.

Деякі отримані сполуки також розділяли на препаративній колонці за допомогою високоефективної рідинної хроматографії зі зворотною фазою (ЗФ-ВЕРХ) з MC-детектором або флеш-хроматографії (силикагель), як зазначено у Прикладах. Типові умови для проведення препаративної високоефективної рідинної хроматографії зі зворотною фазою (ЗФ-ВЕРХ) на колонках наведені нижче:

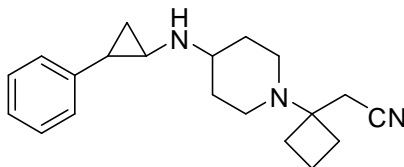
pH = 2 очищення: Waters Sunfire™ C₁₈ з розміром частинок 5 мкМ, колонка 19 × 100 мм, елювання рухомою фазою А: 0,1 % ТФО (трифтороцтова кислота) у воді та рухомою фазою В: ацетонітрил; швидкість потоку складала 30 мл/хвилину, градієнт поділу оптимізували для кожної сполуки за допомогою протоколу Оптимізації методу, специфічного для сполук (Compound Specific Method Optimization protocol), описаного в літературі [див. "Preparative HPLC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J.

Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Зазвичай на колонці 30 × 100 мм використовували швидкість потоку 60 мл/хвилину.

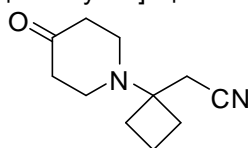
pH=10 очищень: Waters XBridge C₁₈ з розміром частинок 5 мкм, колонка 19 × 100 мм, елювання рухомою фазою А: 0,15 % NH₄OH у воді та рухомою фазою В: ацетонітрил; швидкість потоку складала 30 мл/хвилину, градієнт поділу оптимізували для кожної сполуки за допомогою протоколу Оптимізації методу, специфічного для сполук [див. "Preparative HPLC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Зазвичай на колонці 30 × 100 мм використовували швидкість потоку 60 мл/хвилину.

Приклад 1:

(1-{4-[(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}циклобутил)ацетонітрил



Стадія 1: [1-(4-оксопіперидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



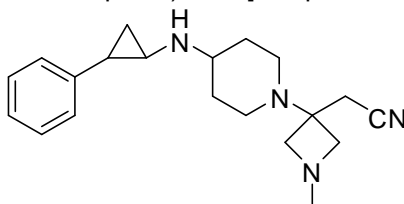
До суміші піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (154 мг, 1,00 ммоль, Aldrich, cat#151769) в ацетонітрилі (2 мл, 40 ммоль) додавали DBU (225 мкл, 1,50 ммоль) і потім циклобутиліденацетонітрил (187 мг, 2,00 ммоль, одержаний за допомогою способів, описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512). Одержану суміш нагрівали до 70 °C і перемішували протягом ночі. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили EtOAc. Потім суміш промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад (жовте масло) використовували на наступній стадії без подальшого очищення. PX-МС розрахована для C₁₁H₁₇N₂O (M+H)⁺: m/z=193,1; розрах. 193,2.

Стадія 2: (1-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}циклобутил) ацетонітрил

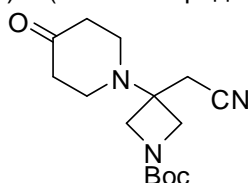
До розчину гідрохлориду 2-фенілциклопропанаміну (36 мг, 0,21 ммоль) (транс, рацемічний, Acros: Cat#130470050, Lot: A0295784) і [1-(4-оксопіперидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрилу (41 мг, 0,21 ммоль) (неочищений продукт зі Стадії 1) в ДХМ (2 мл) додавали оцтову кислоту (36 мкл, 0,64 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Потім додавали Na(OAc)₃BH (140 мг, 0,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розводили ДХМ, потім промивали насиченим Na₂CO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (транс, рацемічний). PX-МС розрахована для C₂₀H₂₈N₃ (M+H)⁺: m/z=310,2; розрах. 310,2.

Приклад 2:

(1-Метил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл) ацетонітрил



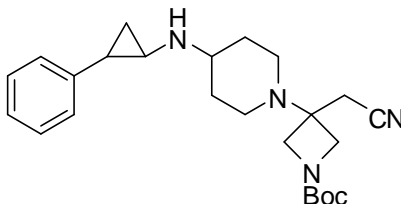
Стадія 1: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



До розчину піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (1,08 г, 7,00 ммоль) і трет-бутил-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (2,04 г, 10,5 ммоль, одержаний за допомогою способів,

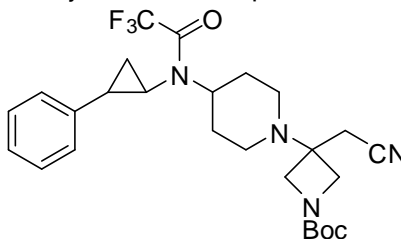
подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) в ацетонітрилі (7 мл) додавали DBU (1,36 мл, 9,10 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. до повного розчинення твердої речовини. Потім одержаний розчин нагрівали до 70 °C і перемішували протягом 48 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували за допомогою колонки з силікагелем, елюючи від 0 до 7 % MeOH/ДХМ, з одержанням продукту (844 мг, 41 %) у вигляді жовтого масла. РХ-МС розрахована для C₁₁H₁₆N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=238,1; розрах. 238,2.

Стадія 2: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилат



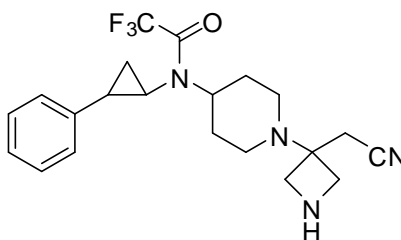
До розчину гідрохлориду 2-фенілциклопропанаміну (540 мг, 3,2 ммоль, Acros: Cat#130470050, Lot: A0295784) і трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл) азетидин-1-карбоксилату (937 мг, 3,19 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали оцтову кислоту (540 мкл, 9,6 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали Na(OAc)₃BH (1,4 г, 6,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим Na₂CO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH/ДХМ, з одержанням необхідного продукту (1,07 г, 82 %) у вигляді жовтого масла. РХ-МС розрахована для C₂₄H₃₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=411,3; розрах. 411,3.

Стадія 3: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл) (трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл) аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилату (1,07 г, 2,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0 °C додавали DIEA (1,4 мл, 7,8 ммоль) і потім по краплях додавали трифтороцтовий ангідрид (0,41 мл, 2,87 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃ і екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄, потім фільтрували і концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc/гексанами, з одержанням необхідного продукту (922 мг, 70 %) у вигляді жовтого масла, яке тужавіло після відстоювання з утворенням світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС розрахована для C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=507,3; розрах. 507,4.

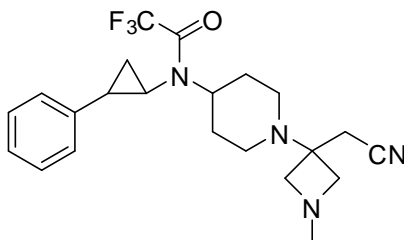
Стадія 4: N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід



До розчину трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл) (трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилату (922 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (7,2 мл) додавали ТФО (2,80 мл, 36,4 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в EtOAc, потім промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар висушували над

Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % MeOH/ДХМ, з одержанням необхідного продукту (700 мг, 95 %) у вигляді жовтого масла, яке тужавіло після відстоювання з утворенням світло-жовтої твердої речовини. РХ-МС розрахована для C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z=407,2; розрах. 407,2.

5 Стадія 5: N-{1-[3-(ціанометил)-1-метилазетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід

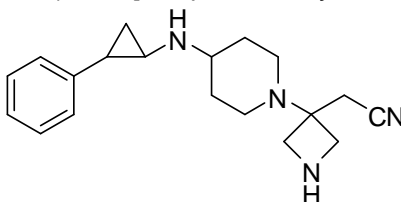


10 До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (24 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали формальдегід (37 % мас. у воді, 22 мкл, 0,30 ммоль) і потім оцтову кислоту (10 мкл, 0,18 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали Na(OAc)₃BH (38 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім нейтралізували насиченим розчином Na₂CO₃ й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₂₂H₂₈F₃N₄O (M+H)⁺: m/z=421,2; розрах. 421,2.

15 Стадія 6: (1-метил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил

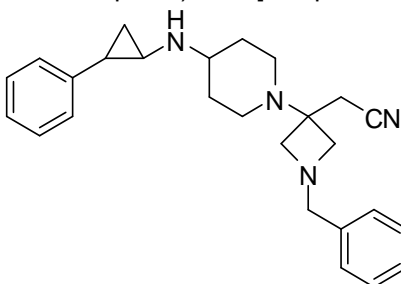
Неочищений продукт зі Стадії 5 розчиняли в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл), потім додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,15 мл, 0,30 ммоль). Одержану суміш перемішували при 30 °C протягом 1 год., охолоджували до кімнатної температури, розводили ацетонітрилом, потім фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для C₂₀H₂₉N₄ (M+H)⁺: m/z=325,2; розрах. 325,2.

20 Приклад 3:
25 (3-{4-[(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил



30 До розчину трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно] піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилату (20 мг, 0,049 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 2) в ДХМ (1 мл) додавали ТФО (0,5 мл). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для C₁₉H₂₇N₄ (M+H)⁺: m/z=311,2; розрах. 311,2.

35 Приклад 4:
(1-Бензил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл) ацетонітрил

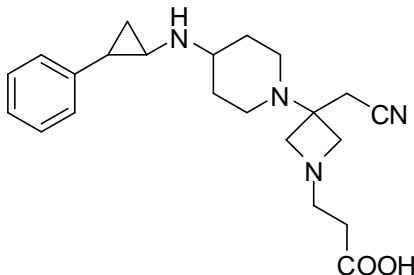


До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (24 мг, 0,059 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ДХМ (2 мл) додавали бензальдегід (30 мкл, 0,29 ммоль) і потім оцтову кислоту (10 мкл, 0,18

ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (38 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., при цьому РХ-МС показувала, що реакція завершена, потім суміш нейтралізували насиченим розчином Na_2CO_3 й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл), потім додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,15 мл, 0,30 ммоль). Одержану суміш перемішували при 30 °С протягом 1,5 год., потім охолоджували до кімнатної температури і розводили ацетонітрилом, потім суміш фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=401,3$; розрах. 401,2.

Приклад 5:

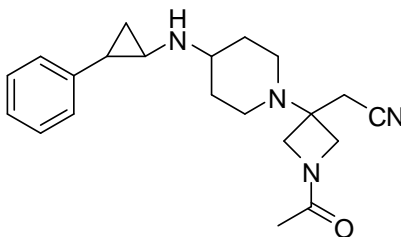
3-(3-(Ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)пропанова кислота



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (33 мг, 0,081 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ацетонітрилі (1 мл) додавали метилакрилат (36 мкл, 0,40 ммоль) і потім DBU (12 мкл, 0,081 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили водою й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл), потім додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,30 мл, 0,60 ммоль). Одержану суміш перемішували при 30 °С протягом 1 год., потім розводили MeOH /ацетонітрилом, потім суміш фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=383,2$; розрах. 383,3.

Приклад 6:

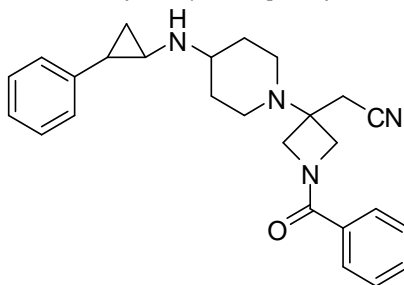
(1-Ацетил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл) ацетонітрил



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (22 мг, 0,054 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ТГФ (1,0 мл) додавали DIEA (47 мкл, 0,27 ммоль) і потім ацетилхлорид (7,7 мкл, 0,11 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали MeOH (1,0 мл) і після 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,14 мл, 0,27 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., при цьому РХ-МС показувала, що реакція завершена з одержанням необхідного продукту. Реакційну суміш розводили ацетонітрилом, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=353,2$; розрах. 353,3.

Приклад 7:

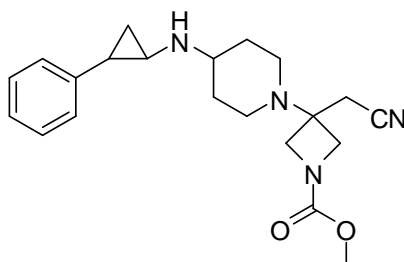
(1-Бензоїл-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл) ацетонітрил



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (22 мг, 0,054 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ТГФ (1,0 мл) додавали DIEA (47 мкл, 0,27 ммоль) і потім бензоїлхлорид (12 мкл, 0,11 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали MeOH (1,0 мл) і після 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,14 мл, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{31}N_4O$ (M+N)⁺: m/z=415,2; розрах. 415,3.

Приклад 8:

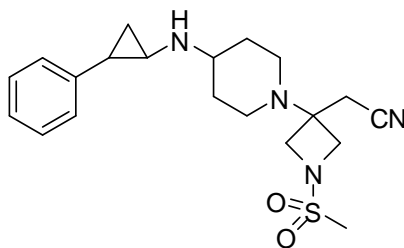
Метил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл} азетидин-1-карбоксилат



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (20 мг, 0,049 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ТГФ (1,0 мл) додавали DIEA (43 мкл, 0,25 ммоль) і потім метилхлорформат (7,6 мкл, 0,098 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім додавали MeOH (1,0 мл) і після 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,12 мл, 0,25 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{29}N_4O_2$ (M+N)⁺: m/z=369,2; розрах. 369,3.

Приклад 9:

(1-(Метилсульфоніл)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл} азетидин-3-іл)ацетонітрил

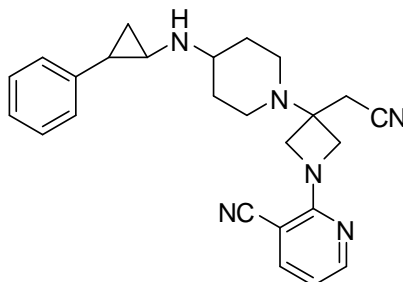


До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (20 мг, 0,049 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) в ТГФ (1,0 мл) додавали DIEA (43 мкл, 0,25 ммоль) і потім метансульфонілхлорид (7,6 мкл, 0,098 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім додавали MeOH (1,0 мл) і після 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,12 мл, 0,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням

необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=389,2; розрах. 389,2.

Приклад 10:

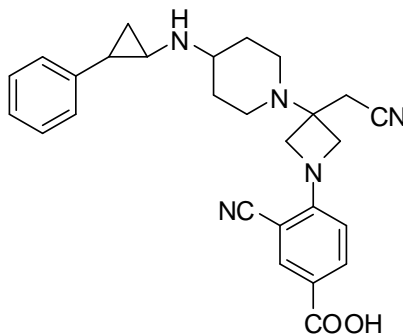
2-(3-(Ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)нікотинонітрил



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (23 мг, 0,056 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 2, Стадія 4) і 2-фторнікотинонітрил (14 мг, 0,11 ммоль) в NMP (1,0 мл, 10 ммоль) додавали DIEA (39 мкл, 0,23 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 120 °C і перемішували протягом 1 год., при цьому РХ-МС показувала, що реакція завершена з одержанням необхідної проміжної сполуки. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали MeOH (1,0 мл) і після 2,0 М гідроклорид натрію у воді (0,14 мл, 0,28 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої жовтої сполуки. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{29}N_6$ (M+H)⁺: m/z=413,2; розрах. 413,3.

Приклад 11:

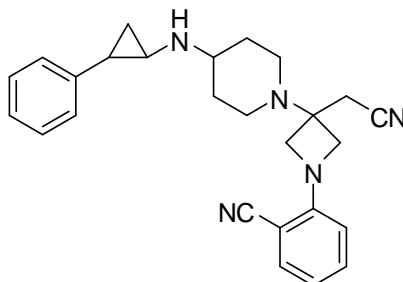
3-Ціано-4-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл} азетидин-1-іл)бензойна кислота



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних у Прикладі 10, замінюючи 3-ціано-4-фторбензойною кислотою 2-фторнікотинонітрил. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням сполуки у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=456,2; розрах. 456,3.

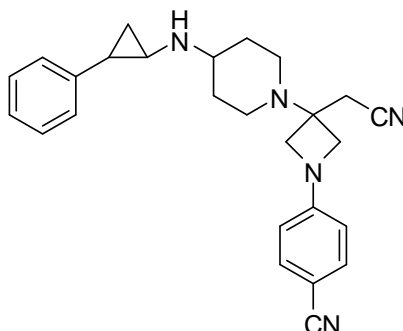
Приклад 12:

2-(3-(Ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)бензонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних у Прикладі 10, замінюючи 2-фторбензонітрилом 2-фторнікотинонітрил. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням сполуки у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{30}N_5$ (M+H)⁺: m/z=412,2; розрах. 412,3.

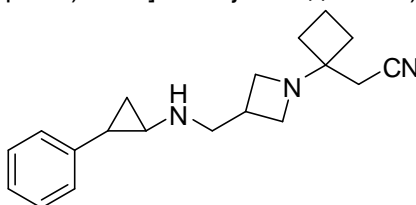
Приклад 13:
4-(3-(Ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)бензонітрил



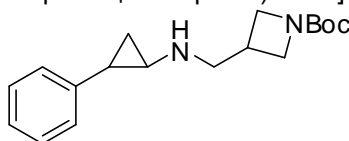
5 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних у Прикладі 10, замінюючи 4-фторбензонітрилом 2-фторнікотинонітрил. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням сполуки у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=412,2$; розрах. 412,3.

Приклад 14:

10 [1-(3-{[(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)циклобутил] ацетонітрил

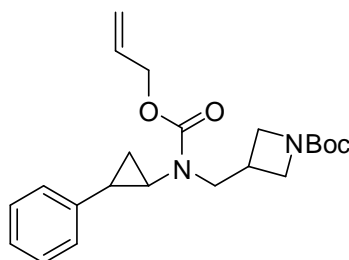


Стадія 1: трет-бутил-3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1- карбоксилат



15 До розчину трет-бутил-3-формілазетидин-1-карбоксилату (556 мг, 3,00 ммоль, Alfa Aesar: Cat# H52794) і гідрохлориду 2-фенілциклопропанаміну (600 мг, 3,54 ммоль, транс, рацемічний, J&W Pharmed: Cat#20-0073S, Lot: JW152-128A) в ДХМ (10 мл) додавали оцтову кислоту (510 мкл, 9,0 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали $Na(OAc)_3BH$ (1,9 г, 9,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили ДХМ, промивали насиченим Na_2CO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 100 % EtOAc/гексанами, з одержанням необхідного продукту (513 мг, 57 %) у вигляді світло-жовтого масла. РХ-МС розрахована для $C_{14}H_{19}N_2O_2$ ($M-Bu+2H$)⁺: $m/z=247,1$; розрах. 247,2.

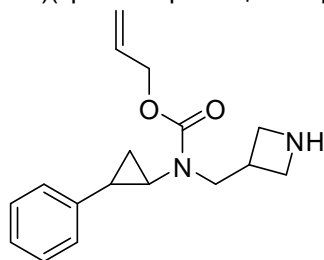
25 Стадія 2: трет-бутил-3-{[(алілокси)карбоніл](транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-карбоксилат



30 До розчину трет-бутил-3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1- карбоксилату (513 мг, 1,70 ммоль, одержаного на Стадії 1) в ДХМ (5 мл, 80 ммоль) додавали DIEA (890 мкл, 5,1 ммоль) і потім по краплях додавали алілхлорформат (234 мкл, 2,20 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хв., потім гасили водою й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc/гексанами, з одержанням необхідного

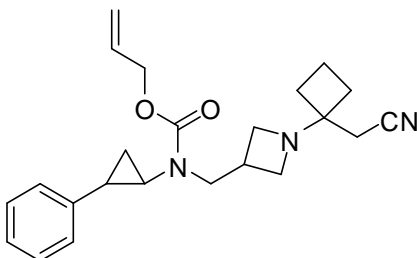
продукту (632 мг, 96 %) у вигляді світло-жовтого масла. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{31}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=387,2$; розрах. 387,2.

Стадія 3: аліл-(азетидин-3-ілметил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамат



5 До розчину трет-бутил-3-[[[(алілокси)карбоніл](транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-карбоксилату (632 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФО (3 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в EtOAc, потім промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $C_{17}H_{23}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=287,2$; розрах. 287,2.

Стадія 4: аліл-({1-[1-(ціанометил)циклобутил]азетидин-3-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамат



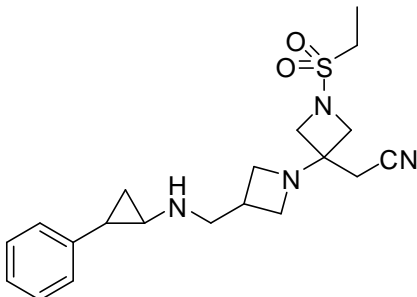
15 До розчину аліл-(азетидин-3-ілметил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (48 мг, 0,17 ммоль) і циклобутиліденацетонітрилу (31 мг, 0,34 ммоль, одержаного за допомогою способів, описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH/ДХМ, з одержанням необхідного продукту (26 мг, 41 %) у вигляді жовтого масла. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{30}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=380,2$; розрах. 380,2.

Стадія 5: [1-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил

25 Суміш аліл-({1-[1-(ціанометил)циклобутил]азетидин-3-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (26 мг, 0,068 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)-паладію(0) (4 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (3 мл) дегазували, потім знов заповнювали азотом і додавали N-етилетанамін (71 мкл, 0,68 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 85 °C і перемішували протягом 2 год., при цьому РХ-МС показувала, що реакція завершена. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розводили ацетонітрилом, фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{19}H_{26}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=296,2$; розрах. 296,2.

Приклад 15:

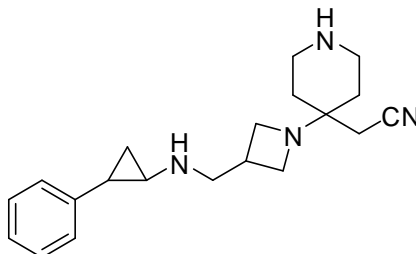
35 (1'-(Етилсульфоніл)-3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]-1,3'-біазетидин-3'-іл]ацетонітрил



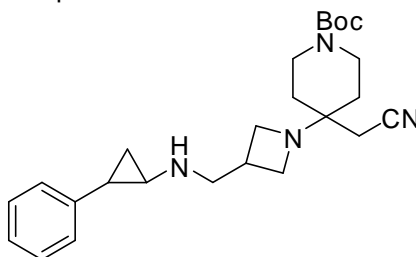
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних у Прикладі 14, замінюючи [1-(етилсульфоніл)азетидин-3-іліден]ацетонітрилом (одержаного в умовах, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) циклобутиліденацетонітрил на Стадії 4. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням сполуки у формі солі ТФО у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{29}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=389,2; розрах. 389,2.

Приклад 16:

[4-(3-[[[(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл]піперидин-4-іл] ацетонітрил



Стадія 1: трет-бутил-4-(ціанометил)-4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл]піперидин-1-карбоксилат



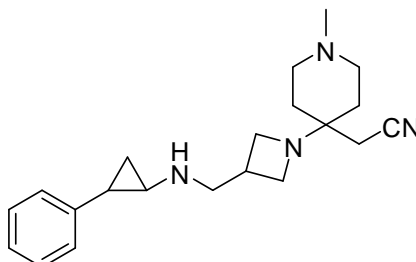
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних у Прикладі 14, замінюючи трет-бутил-4-(ціанометил)піперидин-1-карбоксилатом (одержаного в умовах, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2008/064157) циклобутиліденацетонітрил на Стадії 4, і реакцію на Стадії 4 проводили при 60 °C протягом 48 год. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=425,3; розрах. 425,3.

Стадія 2: [4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл]піперидин-4-іл] ацетонітрил

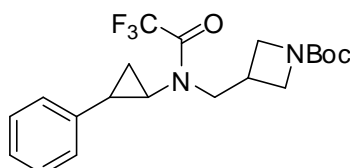
Неочищений продукт зі Стадії 1 розчиняли в ДХМ (1 мл), потім додавали ТФО (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в MeOH, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z=325,2; розрах. 325,2.

Приклад 17:

[1-Метил-4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл]піперидин-4-іл]ацетонітрил



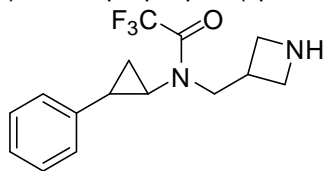
Стадія 1: трет-бутил-3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)(трифторацетил)аміно] метил]азетидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1- карбоксилату (187 мг, 0,618 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 14, Стадія 1) в ДХМ (5 мл) при 0 °C

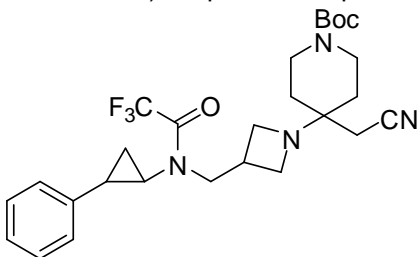
додавали триетиламін (0,431 мл, 3,09 ммоль) і потім по краплях додавали трифтороцтовий ангідрид (114 мкл, 0,804 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім гасили насиченим розчином NaHCO_3 й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc /гексанами, з одержанням необхідного продукту (228 мг, 93 %) у вигляді жовтого масла. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$)⁺: $m/z=343,1$; розрах. 343,2.

Стадія 2: N-(азетидин-3-ілметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетамід



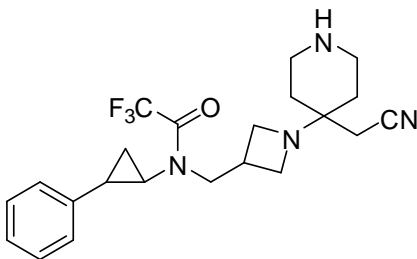
До розчину трет-бутил-3-[[транс-2-фенілциклопропіл)-(трифторацетил)аміно]метил]азетидин-1-карбоксилату (228 мг, 0,572 ммоль) в ДХМ (3 мл) додавали ТФО (3 мл). Одержаний світло-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад (сіль ТФО) використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=299,1$; розрах. 299,2.

Стадія 3: трет-бутил-4-(ціанометил)-4-(3-[[транс-2-фенілциклопропіл)-(трифторацетил)аміно]метил]азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат



До розчину N-(азетидин-3-ілметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетаміду (сіль ТФО: 0,93 г, 2,2 ммоль), трет-бутил-4-(ціанометил)піперидин-1- карбоксилату (0,50 г, 2,2 ммоль, одержаного в умовах, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2008/064157) в ацетонітрилі (5 мл) додавали DBU (0,7 мл, 4 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним NaHCO_3 й екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи етилацетатом в гексанах (0-50 %), з одержанням необхідного продукту (95 мг, 8 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=521,3$; розрах. 521,2.

Стадія 4: N-({1-[4-(ціанометил)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}метил)-2,2,2-трифтор-N- (транс-2-фенілциклопропіл)ацетамід



До розчину трет-бутил-4-(ціанометил)-4-(3-[[транс-2-фенілциклопропіл)-(трифторацетил)аміно]метил]азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилату (95 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (1 мл) додавали ТФО (1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=421,2$; розрах. 421,2.

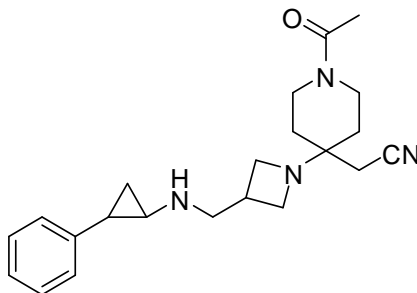
Стадія 5: [1-метил-4-(3-[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл) піперидин-4-іл]ацетонітрил

До розчину N-({1-[4-(ціанометил)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}метил)-2,2,2- трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (сіль ТФО, 10 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) додавали розчин 10,0 М формальдегіду у воді (10 мкл, 0,1 ммоль) і потім оцтову кислоту (5,8 мкл, 0,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім

додавали триацетоксиборгідрид натрію (22 мг, 0,10 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім додавали MeOH (1 мл) і 2 н. NaOH у воді (0,2 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °С протягом 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₁H₃₁N₄ (M+H)⁺: m/z=339,3; розрах. 339,3.

Приклад 18:

[1-Ацетил-4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл]піперидин-4-іл]ацетонітрил



10

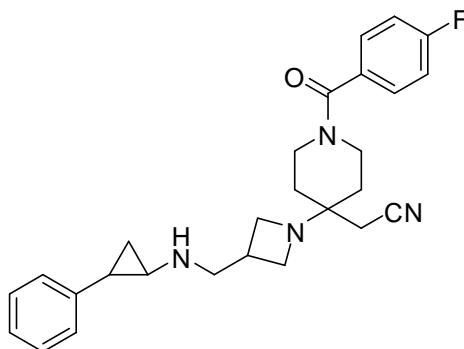
До розчину N-({1-[4-(ціанометил)піперидин-4-іл]азетидин-3-іл}метил)-2,2,2- трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (сіль ТФО, одержаного, як описано у Прикладі 17, Стадія 4: 9 мг, 0,02 ммоль) і DIEA (8,8 мкл, 0,05 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали оцтовий ангідрид (3,2 мкл, 0,034 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали 1 н. NaOH у воді (0,5 мл) і MeOH (1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₂H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z=367,2; розрах. 367,3.

15

Приклад 19:

[1-(4-Фторбензоїл)-4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл] піперидин-4-іл]ацетонітрил

20

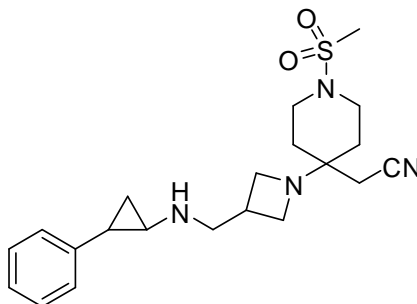


25

Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи 4-фторбензоїлхлоридом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для C₂₇H₃₂FN₄O (M+H)⁺: m/z=447,3; розрах. 447,3.

Приклад 20:

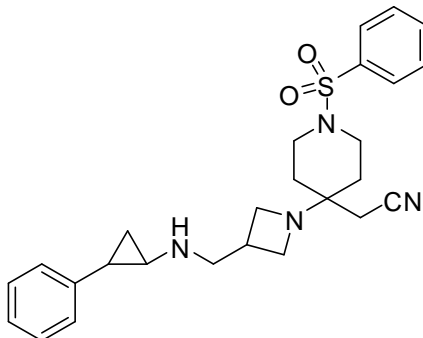
[1-(Метилсульфоніл)-4-(3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]азетидин-1-іл] піперидин-4-іл]ацетонітрил



30

Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи метансульфонілхлоридом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для C₂₁H₃₁N₄O₂S (M+H)⁺: m/z=403,2; розрах. 403,2.

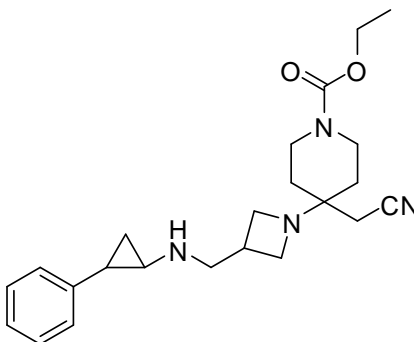
Приклад 21:
[4-(3-{{(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно}метил}азетидин-1-іл)-1-(фенілсульфоніл) піперидин-4-іл]ацетонітрил



5 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи бензолсульфонілхлоридом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{33}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=465,2; розрах. 465,2.

Приклад 22:

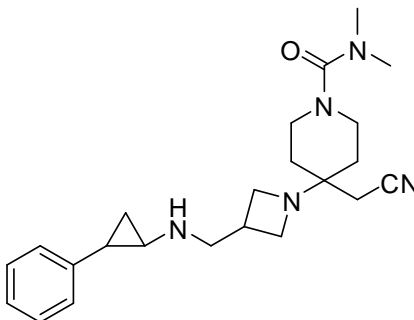
10 Етил-4-(ціанометил)-4-(3-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}азетидин-1-іл) піперидин-1-карбоксилат



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи етилхлорформіатом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=397,3; розрах. 397,2.

Приклад 23:

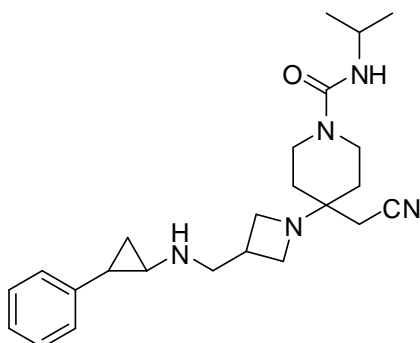
15 4-(Ціанометил)-N, N-диметил-4-(3-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил} азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід



20 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи N, N-диметилкарбамоїлхлоридом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{34}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=396,3; розрах. 396,3.

Приклад 24:

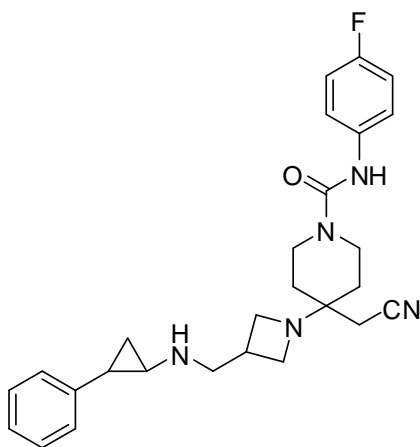
4-(Ціанометил)-N-ізопропіл-4-(3-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил} азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи 2-ізоціанатопропаном оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{36}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=410,3; розрах. 410,3.

5 Приклад 25:

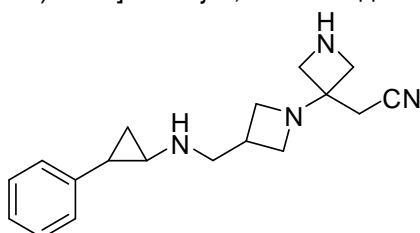
4-(Ціанометил)-N-(4-фторфеніл)-4-(3-[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил] азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід



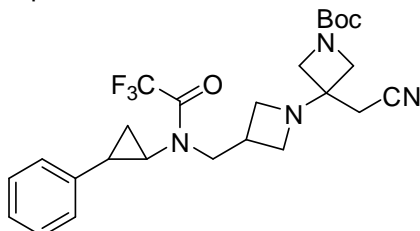
10 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 18, замінюючи 1-фтор-4-ізоціанатобензолом оцтовий ангідрид. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{33}FN_5O$ (M+H)⁺: m/z=462,3; розрах. 462,2.

Приклад 26:

(3-[[транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]метил]-1,3'-біазетидин-3'-іл)ацетонітрил



15 Стадія 1: трет-бутил-3'-(ціанометил)-3-[[транс-2-фенілциклопропіл)(трифторацетил)аміно]метил]-1,3'-біазетидин-1'-карбоксилат



20 До розчину N-(азетидин-3-ілметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл) ацетаміду (30 мг, 0,07 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 17, Стадія 2), трет-бутил 3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (27 мг, 0,14 ммоль, одержаного за допомогою способів, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) в ацетонітрилі (1,0 мл) додавали DBU (20 мкл, 0,1 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розводили EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином.

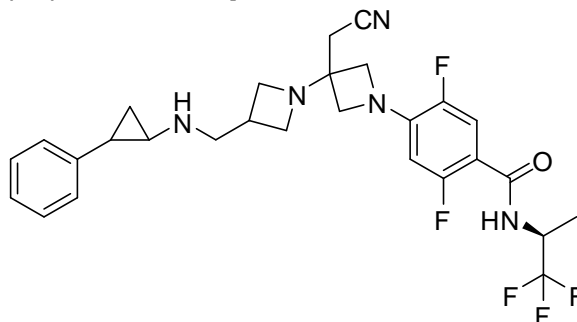
Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім фільтрували і концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=493,2$; розрах. 493,2.

Стадія 2: (3-[[[(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]метил]-1,3'-біазетидин-3'-іл] ацетонітрил

До розчину неочищеного продукту зі Стадії 1 в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл) додавали розчин 2 н. NaOH у воді (0,5 мл). Одержану суміш перемішували при 30 °С протягом 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Осад розчиняли в ДХМ, потім фільтрували і концентрували. Потім осад розчиняли в ДХМ (1 мл) і додавали ТФО (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у формі солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=297,2$; розрах. 297,2.

Приклад 27:

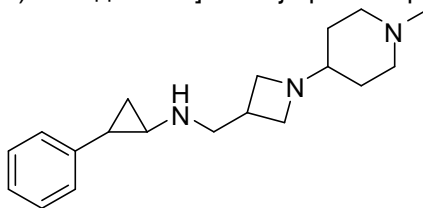
4-(3'-(Ціанометил)-3-[[[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]-1,3'-біазетидин-1'-іл]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]бензамід



До розчину ТФО солі N-(азетидин-3-ілметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (25 мг, 0,061 ммоль, одержаної, як описано у Прикладі 17, Стадія 2) і 4-[3-(ціанометил)азетидин-1-іл]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]бензаміду (24 мг, 0,070 ммоль, одержаного за допомогою способів, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2012/177606) в ацетонітрилі (1,0 мл) додавали DBU (12 мг, 0,08 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали 2 н. NaOH (1 мл) і MeOH (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=548,2$; розрах. 548,2.

Приклад 28:

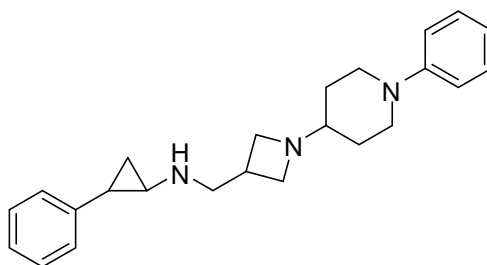
N-[[1-(1-Метилпіперидин-4-іл)азетидин-3-іл]метил]-транс-2-фенілциклопропанамін



До розчину ТФО солі N-(азетидин-3-ілметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенілциклопропіл)ацетаміду (30 мг, 0,07 ммоль, одержаної, як описано у Прикладі 17, Стадія 2) і 1-метил-4-піперидинону (11 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) додавали оцтову кислоту (17 мкл, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (64 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали 2 н. NaOH у воді (0,5 мл) і MeOH (1мл). Одержану суміш перемішували при 40 °С протягом 1 год., потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували й очищували за допомогою 3Ф-ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=300,2$; розрах. 300,2.

Приклад 29:

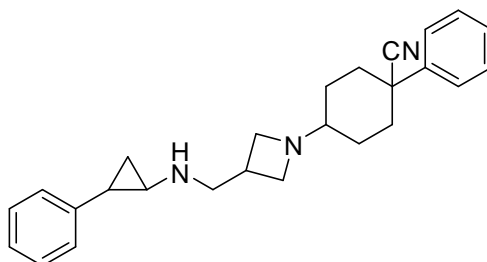
Транс-2-феніл-N-[[1-(1-фенілпіперидин-4-іл)азетидин-3-іл]метил]циклопропанамін



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 28, замінюючи 1-фенілпіперидин-4-оном 1-метил-4-піперидином. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{32}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=362,3$; розрах. 362,2.

5 Приклад 30:

1-Феніл-4-(3-[[*транс*-2-фенілциклопропіл]аміно]метил)азетидин-1-іл)
циклогексанкарбонітрил



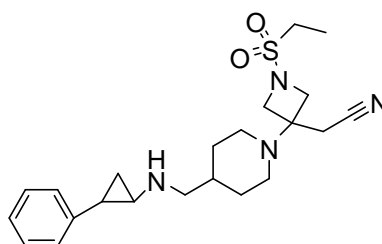
10 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 28, замінюючи 4-оксо-1-фенілциклогексанкарбонітрилом (Lancaster, cat#5281) 1-метил-4-піперидином. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH) з одержанням двох ізомерів, відповідних *транс*- і *цис*-циклогексилу. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{32}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=386,3$;

15 Ізомер (I): РХ-МС (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО): розрах. $m/z=386,2$; час утримання = 1,45 хв.

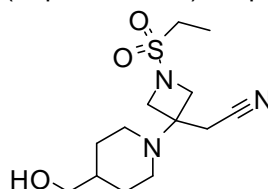
Ізомер (II): РХ-МС (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО): розрах. $m/z=386,2$; час утримання = 1,55 хв.

Приклад 31:

20 [1-(Етилсульфоніл)-3-(4-[[*транс*-2-фенілциклопропіл]аміно]метил)піперидин-1-іл) азетидин-3-іл]ацетонітрил

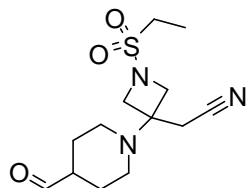


Стадія 1: {1-(Етилсульфоніл)-3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]азетидин-3-іл} ацетонітрил



25 До розчину 4-піперидинметанолу (60 мг, 0,5 ммоль) і [1-(етилсульфоніл)азетидин-3-іліден]ацетонітрилу (110 мг, 0,60 ммоль, одержаного за допомогою умов, подібних до описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) в ацетонітрилі (1,0 мл) додавали DBU (20 мкл, 0,1 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім розводили ДХМ, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи MeOH в ДХМ (0-8 %), з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $C_{13}H_{24}N_3O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=302,2$; розрах. 302,1.

Стадія 2: [1-(Етилсульфоніл)-3-(4-формілпіперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



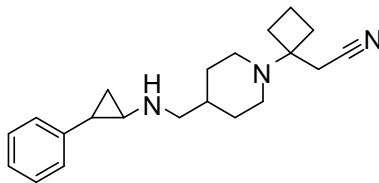
До розчину {1-(етилсульфоніл)-3-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]азетидин-3-іл} ацетонітрилу (200 мг, 0,66 ммоль) в метиленхлориді (4,0 мл) додавали реагент Деса-Мартіна (420 мг, 1,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім додавали насичений водний розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і перемішували протягом 10 хв. Суміш розводили ДХМ, промивали 1 н. NaOH , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи MeOH в ДХМ (0-8 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=300,1$; розрах. 300,1.

Стадія 3: [1-(Етилсульфоніл)-3-(4-[[транс-2-фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил

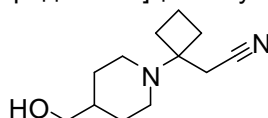
До розчину [1-(етилсульфоніл)-3-(4-формілпіперидин-1-іл)азетидин-3-іл] ацетонітрилу (15,0 мг, 0,050 ммоль) і 2-фенілциклопропанаміну (10,0 мг, 0,075 ммоль, транс, рацемічний, Acros: Cat#130470050) в ДХМ (0,5 мл) додавали оцтову кислоту (4,3 мкл, 0,075 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (32 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ ($\text{pH}=2$, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням продукту у формі солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=417,2$; розрах. 417,1.

Приклад 32:

[1-(4-[[транс-2-Фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл)циклобутил] ацетонітрил

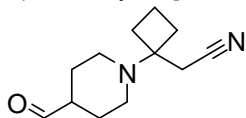


Стадія 1: {1-[4-(Гідроксиметил)піперидин-1-іл]циклобутил]ацетонітрил



До розчину 4-піперидинметанолу (230 мг, 2,0 ммоль) і циклобутиліденацетонітрилу (280 мг, 3,0 ммоль, одержаного за допомогою способів, описаних в літературі, наприклад, в заявці WO 2009/114512) в ацетонітрилі (2,0 мл) додавали DBU (90 мкл, 0,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 65 °C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розводили ДХМ і промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи MeOH в ДХМ (0-8 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=209,2$; розрах. 209,2.

Стадія 2: [1-(4-Формілпіперидин-1-іл)циклобутил]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 31, Стадія 2, починаючи з {1-[4-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]циклобутил]ацетонітрилу. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=207,1$; розрах. 207,1.

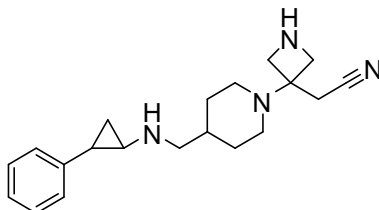
Стадія 3: [1-(4-[[транс-2-Фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл)циклобутил] ацетонітрил

Дану сполуку одержували за допомогою способу, аналогічного до описаного для синтезу з Прикладу 31, Стадія 3, починаючи зі [1-(4-формілпіперидин-1-іл) циклобутил]ацетонітрилу. Продукт очищували за допомогою преп. ВЕРХ ($\text{pH}=2$, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням

необхідного продукту у формі солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{30}N_3$ (M+H)⁺: m/z=324,2; розрах. 324,3.

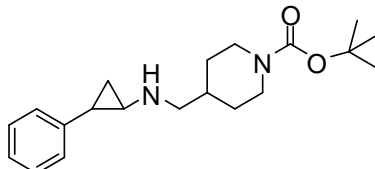
Приклад 33:

[3-(4-[[[транс-2-Фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл] ацетонітрил



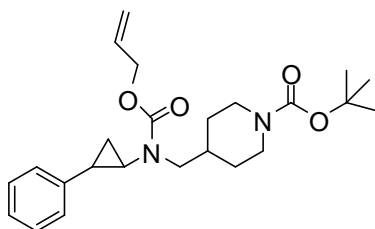
5

Стадія 1: трет-бутил-4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



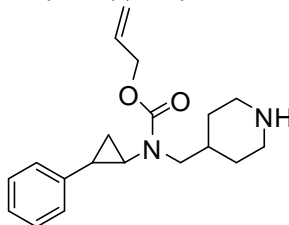
До розчину трет-бутил-4-формілпіперидин-1-карбоксилату (430 мг, 2,0 ммоль) і транс-2-фенілциклопропанаміну (0,35 г, 2,6 ммоль, Acros: Cat#130470050) в ДХМ (9 мл) додавали оцтову кислоту (0,17 мл, 3,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,3 г, 6,0 ммоль), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили ДХМ, промивали 1 н. NaOH, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи MeOH в ДХМ (0-10 %). РХ-МС розрахована для $C_{16}H_{23}N_2O_2$ (M-Bu+2H)⁺: m/z=275,2; розрах. 275,2.

Стадія 2: трет-бутил-4-[[[(алілокси)карбоніл](транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



Алілхлорформіат (0,23 мл, 2,2 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (0,59 г, 1,8 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (0,63 мл, 3,6 ммоль) в ДХМ (9,0 мл) при 0 °C, і потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суміш розводили ДХМ, промивали насиченим $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-20 %). РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{34}N_2NaO_4$ (M+Na)⁺: m/z=437,2; розрах. 437,3.

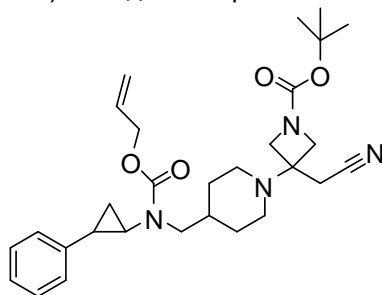
Стадія 3: Аліл-(транс-2-фенілциклопропіл)(піперидин-4-ілметил)карбамат



До розчину трет-бутил-4-[[[(алілокси)карбоніл](транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (225,0 мг, 0,5428 ммоль) в ДХМ (2 мл) додавали 4,0 М хлористий водень в діоксані (2 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували. Осад розчиняли в ДХМ, промивали 1 н. NaOH і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи метанолом в

ДХМ (0-10 %), з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $C_{19}H_{27}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=315,2; розрах. 315,2.

Стадія 4: трет-бутил-3-(4-{{{(алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилат



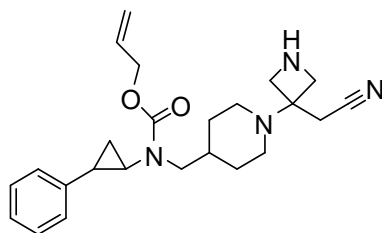
5

До розчину аліл-(транс-2-фенілциклопропіл)(піперидин-4-ілметил)карбамату (80,0 мг, 0,254 ммоль) і трет-бутил-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (59 мг, 0,30 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім розводили ДХМ, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в ДХМ (0-20 %), з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $C_{29}H_{41}N_4O_4$ (M+H)⁺: m/z=509,3; розрах. 509,3.

10

Стадія 5: Аліл-({1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамат

15



До розчину трет-бутил-3-(4-{{{(алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (100,0 мг, 0,1966 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) додавали 4,0 М хлористий водень в діоксані (0,5 мл, 2 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,3.

20

Стадія 6: [3-(4-{{{(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил

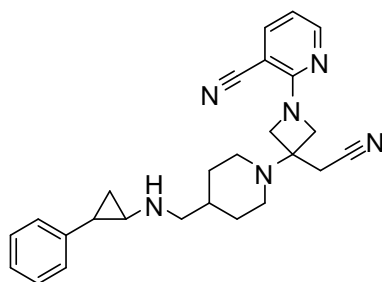
25

Суміш аліл-({1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (30,1 мг, 0,0736 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (8,5 мг, 0,0074 ммоль) і N, N-діетиламіну (0,0761 мл, 0,736 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) перемішували при 85 °С протягом 2 год., в атмосфері азоту, потім охолоджували до кімнатної температури і фільтрували. Фільтрат очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{29}N_4$ (M+H)⁺: m/z=325,2; розрах. 325,3.

30

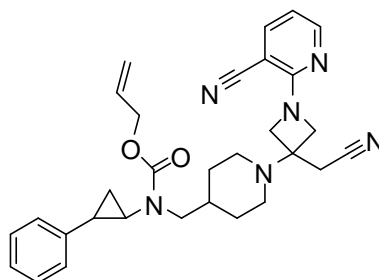
Приклад 34

2-[3-(Ціанометил)-3-(4-{{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]нікотиніонітрил



35

Стадія 1: Аліл-({1-[3-(ціанометил)-1-(3-ціанопіридин-2-іл)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамат



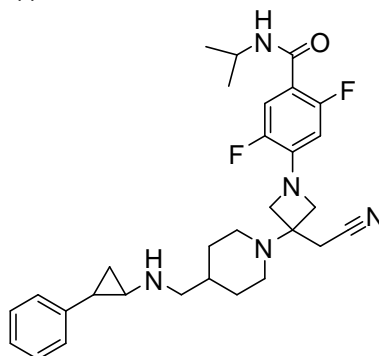
До розчину аліл-({1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (25,0 мг, 0,0612 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 33, Стадія 5) і 2-фторнікотинонітрилу (15 мг, 0,12 ммоль) в NMP (0,6 мл) додавали DIEA (43 мкл, 0,24 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 120 °С протягом 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури і розводили метиленхлоридом, потім суміш промивали насиченим NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=511,3$; розрах. 511,3.

Стадія 2: 2-[3-(Ціанометил)-3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]нікотинонітрил

Неочищений продукт зі Стадії 1 розчиняли в ТГФ (0,5 мл), після чого додавали діетиламін (60 мкл) і потім $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 мг). Контейнер з одержаною сумішшю спорожнювали, потім заповнювали азотом і перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=427,3$; розрах. 427,3.

Приклад 35

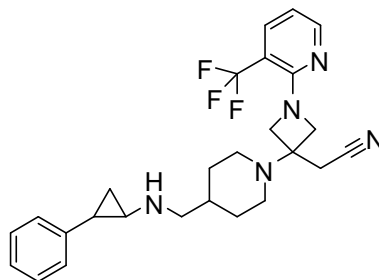
4-[3-(Ціанометил)-3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]-2,5-дифтор-N-ізопропілбензамід



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2,4,5-трифтор-N-ізопропілбензамідом 2-фторнікотинонітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=522,3$; розрах. 522,4.

Приклад 36

{3-(4-{{(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-1-[3-(трифторметил) піридин-2-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил

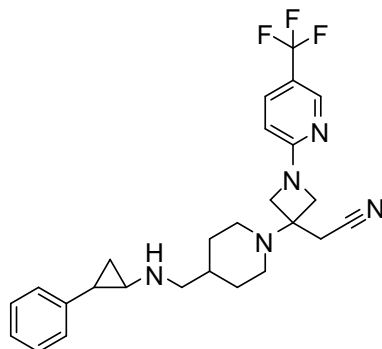


Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2-фтор-3-(трифторметил)піридином 2-фторнікотинонітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=470,3$; розрах. 470,2.

Приклад 37

{3-(4-{{(транс-2-Фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-1-[5-(трифторметил) піридин-

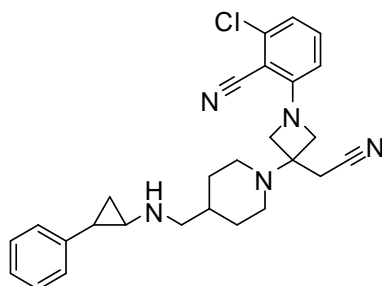
2-іл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



- Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2-фтор-5-(трифторметил)піридином 2-фторнікотинонітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{31}F_3N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=470,3$; розрах. 470,2.

Приклад 38

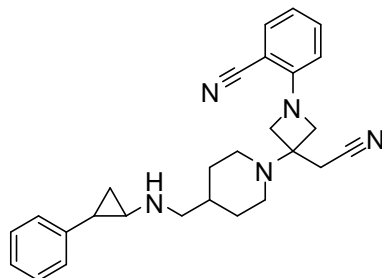
2-Хлор-6-[3-(ціанометил)-3-(4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бензонітрил



- Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2-хлор-6-фторбензонітрилом 2-фторнікотинонітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{31}ClN_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=460,2$; розрах. 460,1.

Приклад 39

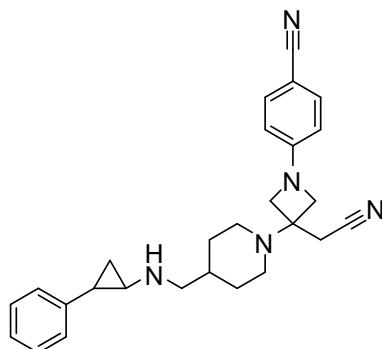
- 2-[3-(Ціанометил)-3-(4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл) азетидин-1-іл]бензонітрил



- Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2-фторбензонітрилом 2-фторнікотинонітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=426,3$; розрах. 426,3.

Приклад 40

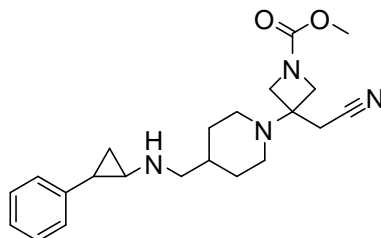
4-[3-(Ціанометил)-3-(4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл) азетидин-1-іл]бензонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 34, замінюючи 2-фторбензонітрилом 4-фторнікотинітрил на Стадії 1. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}N_5$ (M+H)⁺: m/z=426,3; розрах. 426,3.

Приклад 41

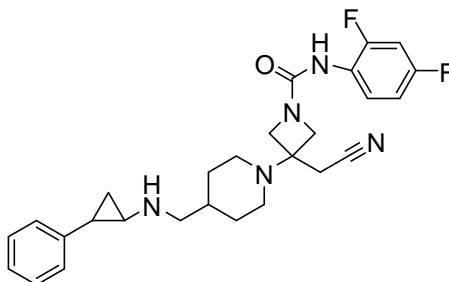
- 5 Метил 3-(ціанометил)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



- 10 Метилхлорформіат (7,6 мкл, 0,098 ммоль) додавали до розчину аліл-({1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (20,0 мг, 0,0490 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 33, Стадія 5) і триетиламіну (27 мкл, 0,20 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. при 0 °С, потім розводили ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (0,5 мл), після чого додавали діетиламін (60 мкл) і потім $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг). Ємність з одержаною сумішшю
- 15 спорожнювали, потім заповнювали азотом, і суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=383,2; розрах. 383,3.

Приклад 42

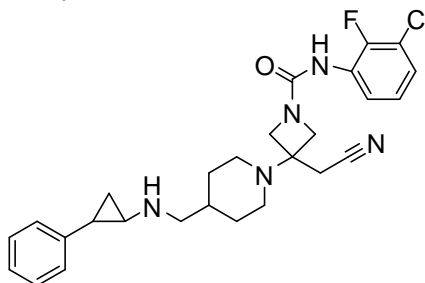
- 20 3-(Ціанометил)-N-(2,4-дифторфеніл)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід



- 25 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 2,4-дифтор-1-ізоціанатобензолом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}F_2N_5O$ (M+H)⁺: m/z=480,3; розрах. 480,3.

Приклад 43

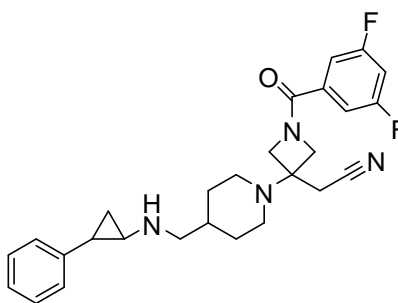
N-(3-Хлор-2-фторфеніл)-3-(ціанометил)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід



- 30 Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 1-хлор-2-фтор-3-ізоціанатобензолом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺: m/z=496,2; розрах. 496,2.

Приклад 44

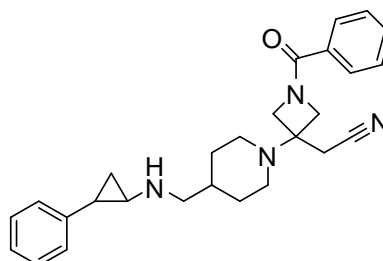
- 35 [1-(3,5-Дифторбензоїл)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 3,5-дифторбензоїлхлоридом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{31}F_2N_4O$ (M+H)⁺: m/z=465,2; розрах. 465,2.

5 Приклад 45

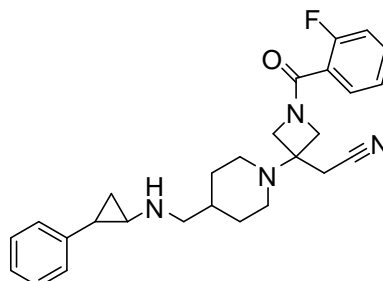
[1-Бензоїл-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи бензоїлхлоридом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{33}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=429,3; розрах. 429,2.

10 Приклад 46

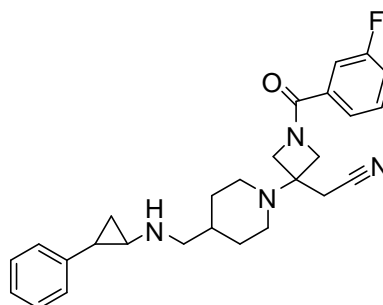
[1-(2-Фторбензоїл)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 2-фторбензоїлхлоридом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z=447,3; розрах. 447,3.

15 Приклад 47

[1-(3-Фторбензоїл)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил

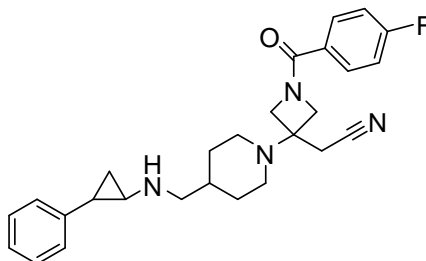


Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 3-фторбензоїлхлоридом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z=447,3; розрах. 447,3.

25

Приклад 48

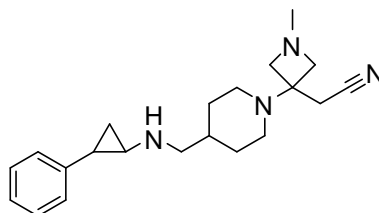
[1-(4-Фторбензоїл)-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 41, замінюючи 4-фторбензоїлхлоридом метилхлорформіат. РХ-МС розрахована для $C_{27}H_{32}FN_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=447,3$; розрах. 447,3.

Приклад 49

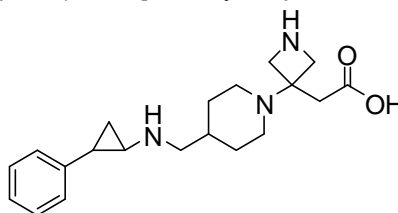
[1-Метил-3-(4-[[[транс-2-фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



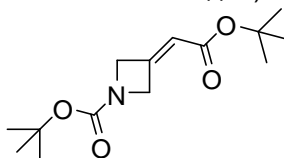
До розчину аліл-({1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}метил)(транс-2-фенілциклопропіл)карбамату (20,0 мг, 0,0490 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 33, Стадія 5) в ДХМ (0,5 мл) додавали 7,0 М формальдегід у воді (2,7 мкл, 0,019 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (16 мг, 0,076 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ще 1 год., при кімнатній температурі, потім розводили ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім фільтрували і концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (0,5 мл), після чого додавали діетиламін (60 мкл) і потім $Pd(PPh_3)_4$ (10 мг). Ємність з сумішшю спорожнювали, потім заповнювали азотом, після чого суміш перемішували при 80 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{31}N_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=339,3$; розрах. 339,3.

Приклад 50

[3-(4-[[[транс-2-Фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота



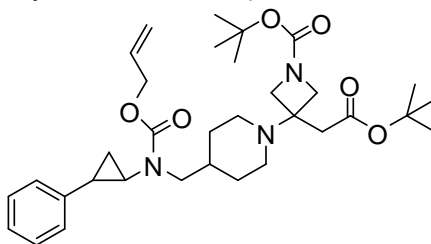
Стадія 1: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетиліден)азетидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-(діетоксифосфорил)ацетату (Aldrich, cat#348333: 1,1 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0 °С додавали 1,0 М трет-бутоксид калію в ТГФ (4,6 мл, 4,6 ммоль). Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С, потім додавали розчин трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (Aldrich, cat#696315: 0,6 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом ночі, потім розводили етилацетатом і промивали насиченим $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і

концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-20 %) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $C_6H_8NO_4$ ($M-2^tBu+3H$)⁺: $m/z=158,0$; розрах. 158,1.

Стадія 2: трет-бутил-3-(4-{{{(алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилат



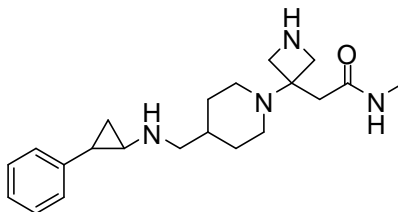
До розчину аліл-(транс-2-фенілциклопропіл)(піперидин-4-ілметил)карбамату (80,0 мг, 0,254 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 33, Стадія 3) і трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетиліден)азетидин-1-карбоксилату (82 мг, 0,30 ммоль) в ацетонітрилі (0,5 мл) додавали DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Одержану суміш перемішували при 65 °С протягом ночі, потім охолоджували до кімнатної температури, розводили ДХМ, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-30 %) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для $C_{33}H_{50}N_3O_6$ ($M+H$)⁺: $m/z=584,4$; розрах. 584,3.

Стадія 3: [3-(4-{{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота

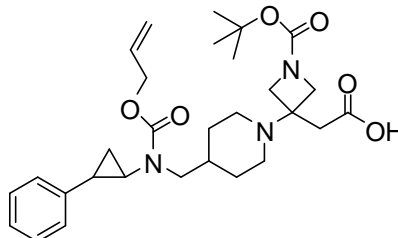
Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (8,5 мг) додавали до суміші трет-бутил-3-(4-{{{(алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилату (43,0 мг, 0,0736 ммоль) і діетиламіну (0,0761 мл, 0,736 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Ємність з одержаною сумішшю спорожнювали, потім заповнювали азотом, і суміш перемішували при 85 °С протягом 2 год. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували. Осад розчиняли в CH_2Cl_2 (0,5 мл), потім додавали ТФО (0,5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{30}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=344,2$; розрах. 344,2.

Приклад 51

Н-Метил-2-(3-(4-((транс-2-фенілциклопропіламіно)метил)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетамід



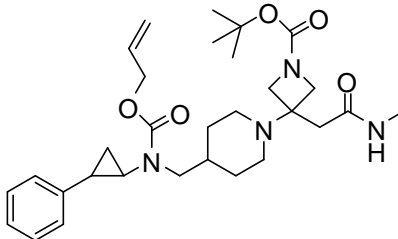
Стадія 1: [3-(4-{{{(Алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]оцтова кислота



До розчину трет-бутил-3-(4-{{{(алілокси)карбоніл}(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилату (0,10 г, 0,17 ммоль, одержаного, як описано у Прикладі 50, Стадія 2) в ДХМ (1,0 мл) додавали ТФО (1,0 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (4 мл)/вода (1 мл), потім додавали ди-трет-бутилдикарбонат (56 мг, 0,26 ммоль) і карбонат натрію (73 мг, 0,68 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній

температурі протягом ночі, потім розводили водою й екстрагували діетиловим ефіром. Водну фазу потім підкисляли додаванням холодної 1 н. HCl і потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₂₉H₄₂N₃O₆ (M+H)⁺: m/z=528,3; розрах. 528,3.

Стадія 2: трет-бутил-3-(4-(((алілоксикарбоніл)(транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил)піперидин-1-іл)-3-(2-(метиламіно)-2-оксоетил)азетидин-1-карбоксилат



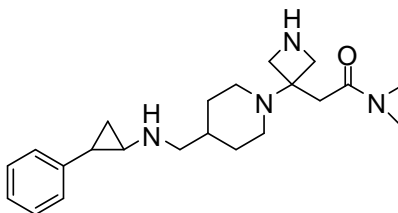
До розчину [3-(4-(((алілокси)карбоніл)(транс-2-фенілциклопропіл)аміно)метил} піперидин-1-іл)-1-(трет-бутоксикарбоніл)азетидин-3-іл]оцтової кислоти (20,0 мг, 0,0379 ммоль) і BOP (27 мг, 0,060 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) додавали 2,0 М метиламін в ТГФ (0,4 мл, 0,7 ммоль) і потім триетиламін (36,6 мкл, 0,263 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили EtOAc і промивали насиченим NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₃₀H₄₅N₄O₅ (M+H)⁺: m/z=541,3; розрах. 541,3.

Стадія 3: N-Метил-2-(3-(4-((транс-2-фенілциклопропіламіно)метил)піперидин-1-іл) азетидин-3-іл)ацетамід

Неочищений продукт зі Стадії 2 розчиняли в ТГФ (1,0 мл), після чого додавали Pd(PPh₃)₄ (10,0 мг) і потім діетиламін (0,1 мл). Ємність з сумішшю спорожнювали, потім знов заповнювали азотом, і суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім концентрували. Осад розчиняли в CH₂Cl₂ (0,5 мл), потім додавали ТФО (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для C₂₁H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z=357,3; розрах. 357,3.

Приклад 52

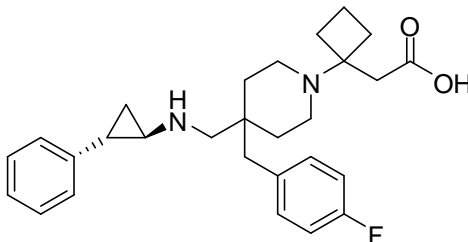
N, N-Диметил-2-(3-(4-((транс-2-фенілциклопропіламіно)метил)піперидин-1-іл) азетидин-3-іл)ацетамід



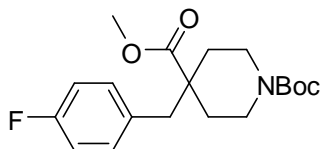
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 51, замінюючи N, N-диметиламіном метиламін на Стадії 2. РХ-МС розрахована для C₂₂H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z=371,3; розрах. 371,3.

Приклад 53

{1-[4-(4-фторбензил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]піперидин-1-іл} циклобутил]оцтова кислота

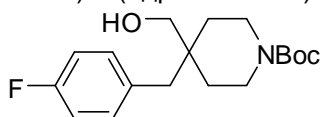


Стадія 1: 1-трет-бутил-4-метил 4-(4-фторбензил)піперидин-1,4-дикарбоксилат



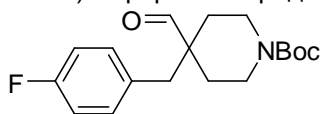
До розчину N, N-діізопропіламіну (4,9 мл, 35 ммоль) в тетрагідрофурані (80 мл) при -78 °C додавали н-бутиллітій (2,5 М в гексанах, 14 мл, 35 ммоль). Одержану суміш нагрівали до -20 °C і перемішували протягом 10 хв., потім охолоджували до -78 °C і повільно додавали розчин 1-трет-бутил-4-метил-піперидин-1,4-дикарбоксилату (AstaTech, cat#B56857: 6,08 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакційну суміш повільно нагрівали до -40 °C і перемішували протягом 1 год., потім суміш охолоджували до -78 °C і додавали α-бром-4-фтортолуол (4,9 мл, 40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 1 год., потім гасили насиченим розчином NH₄Cl, нагрівали до кімнатної температури і розводили етиловим ефіром, потім суміш промивали водою, сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-20 %) з одержанням необхідного продукту (6,5 г, 74 %). РХ-МС розрахована для C₁₅H₁₉FNO₄ (M⁺-tBu+2H)⁺: m/z=296,1; розрах. 296,1.

Стадія 2: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат



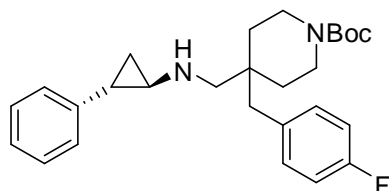
До розчину 1-трет-бутил-4-метил-4-(4-фторбензил)піперидин-1,4-дикарбоксилату (6,5 г, 18 ммоль) в тетрагідрофурані (90 мл) при 0 °C повільно додавали LiAlH₄ (1 М в ТГФ, 24 мл, 24 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв., потім додавали воду (0,9 мл), і потім NaOH (15 % мас. у воді, 0,9 мл), і воду (0,9 мл). Суміш перемішували протягом 20 хв., потім фільтрували і промивали ТГФ. Фільтрат концентрували й осад (5,8 г, 97 %) використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₁₄H₁₉FNO₃ (M⁺-tBu+2H)⁺: m/z=268,1; розрах. 268,1.

Стадія 3: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-формілпіперидин-1-карбоксилат



Розчин диметилсульфоксиду (4,3 мл, 60 ммоль) в метиленхлориді (6 мл) додавали до розчину оксалілхлориду (2,6 мл, 30 ммоль) в метиленхлориді при -78 °C протягом 10 хв., і потім одержану суміш нагрівали до -60 °C протягом 25 хв. Повільно додавали розчин трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (5,2 г, 16 ммоль) в метиленхлориді (6 мл), і потім нагрівали до -45 °C протягом 30 хв. Потім додавали N, N-діізопропілетиламін (21 мл, 120 ммоль), і суміш нагрівали до 0 °C протягом 15 хв. Суміш виливали у холодний водний розчин 1 н. HCl і потім екстрагували етиловим ефіром. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-20 %) з одержанням необхідного продукту (4,3 г, 83 %). РХ-МС розрахована для C₁₄H₁₇FNO₃ (M⁺-tBu+2H)⁺: m/z=266,1; розрах. 266,1.

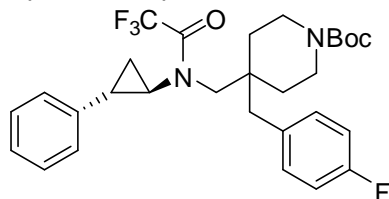
Стадія 4: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-([(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)метилпіперидин-1-карбоксилат



До розчину трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-формілпіперидин-1-карбоксилату (4,2 г, 13 ммоль) і (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (1,96 г, 14,7 ммоль) (одержаного за допомогою способів, описаних у Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) в 1,2-дихлоретані (50 мл) додавали оцтову кислоту (1,1 мл, 20 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (5,7 г, 27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., потім розводили метиленхлоридом, промивали водним розчином 1 н. NaOH, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи MeOH в ДХМ (0-6 %) з

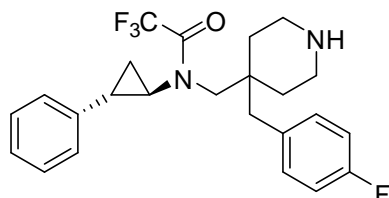
одержанням необхідного продукту (5,0 г, 87 %). PX-МС розрахована для $C_{27}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=439,3; розрах. 439,2.

Стадія 5: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]-метил]піперидин-1-карбоксилат



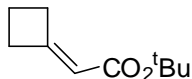
Трифтороцтовий ангідрид (2,08 мл, 14,7 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (4,3 г, 9,8 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (4,3 мл, 24 ммоль) в метиленхлориді (40 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім розводили ефіром і промивали 1 н. HCl, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексанах (0-30 %) з одержанням необхідного продукту (4,6 г, 88 %). PX-МС розрахована для $C_{25}H_{27}F_4N_2O_3$ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=479,2; розрах. 479,2.

Стадія 6: 2,2,2-трифтор-N-[[4-(4-фторбензил)піперидин-4-іл]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетамід



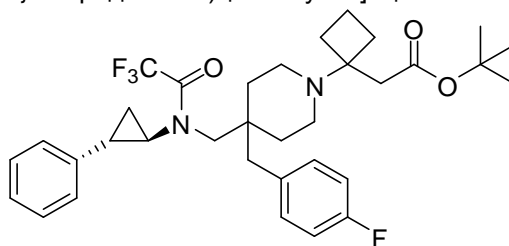
Хлористий водень (4 М в 1,4-діоксані, 20 мл, 80 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]метил]-піперидин-1-карбоксилату (4,6 г, 8,6 ммоль) в метиленхлориді (6 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. PX-МС розрахована для $C_{24}H_{27}F_4N_2O$ (M+H)⁺: m/z=435,2; розрах. 435,2.

Стадія 7: трет-бутилциклобутиліденацетат



До суспензії гідриду натрію (1,2 г, 30 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) при 0 °С додавали трет-бутил-(діетоксифосфорил)ацетат (6,8 г, 27 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім додавали циклобутанон (1,0 г, 14 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ й екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-10 %) з одержанням необхідного продукту (2,0 г, 84 %). ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,50 – 5,46 (m, 1H), 3,14 – 3,05 (m, 2H), 2,84 – 2,76 (m, 2H), 2,11 – 2,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадія 8: трет-бутил-[1-(4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]метил]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетат



1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (57 мкл, 0,38 ммоль) додавали до суміші 2,2,2-трифтор-N-[[4-(4-фторбензил)піперидин-4-іл]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл] ацетаміду (Стадія 6: 110 мг, 0,25 ммоль) і трет-бутилциклобутиліденацетату (64 мг, 0,38 ммоль) в ацетонітрилі (0,6 мл, 10 ммоль). Одержану суміш перемішували при 65 °С протягом 3 днів, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії

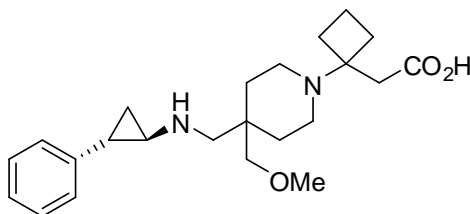
на колонці з силікагелем, елюючи EtOAc в гексані (0-20 %) з одержанням необхідного продукту (90 мг, 59 %). РХ-МС розрахована для $C_{34}H_{43}F_4N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z=603,3; розрах. 603,3.

Стадія 9: {1-[4-(4-фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)піперидин-1-іл]циклобутил}оцтова кислота

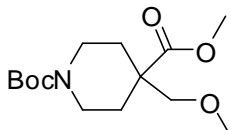
Трифтороцтову кислоту (0,5 мл) додавали до розчину трет-бутил-[1-(4-(4- фторбензил)-4- {{{(1R,2S)-2-фенілциклопропіл}(трифторацетил)аміно}метил}піперидин-1- іл]циклобутил]ацетату (22,0 мг, 0,0364 ммоль) в метиленхлориді (0,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ТГФ/метанолі (0,3/0,3 мл) і потім додавали NaOH (1 н. у воді, 1,0 мл). Суміш перемішували при 40 °С протягом 2 год., потім охолоджували до кімнатної температури й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{28}H_{36}FN_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=451,3; розрах. 451,3.

Приклад 54

{1-[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)піперидин-1-іл]циклобутил}оцтова кислота

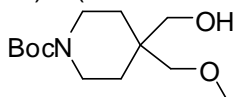


Стадія 1: 1-трет-бутил-4-метил 4-(метоксиметил)піперидин-1,4-дикарбоксилат



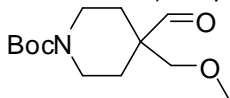
До розчину 1-трет-бутил-4-метилпіперидин-1,4-дикарбоксилату (AstaTech, cat#B56857: 2,43 г, 10,0 ммоль) в тетрагідрофурані (30 мл) при -40 °С додавали діізопропіламід літію (2 М в ТГФ, 5,8 мл, 12 ммоль). Одержану суміш перемішували при -40 °С протягом 30 хв., потім додавали метиловий ефір хлорметилу (1,2 мл, 16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -40 °С протягом 1 год., потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl і нагрівали до кімнатної температури. Суміш розводили етилацетатом, промивали насиченим водним розчином $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену речовину очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем (от 0 до 20 % EtOAc в гексанах) з одержанням необхідного продукту (2,6 г, 90 %). РХ-МС розрахована для $C_9H_{18}NO_3$ (M-Boc+2H)⁺: m/z=188,1; розрах. 188,1.

Стадія 2: трет-бутил-4-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксилат



До розчину 1-трет-бутил-4-метил 4-(метоксиметил)піперидин-1,4-дикарбоксилату (2,3 г, 8,0 ммоль) в тетрагідрофурані (40 мл) при 0 °С повільно додавали $LiAlH_4$ (1 М в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хв., потім гасили додаванням води (0,1 мл), NaOH (15 % мас. у воді, 0,1 мл) і води (0,1 мл). Суміш перемішували протягом 10 хв., потім фільтрували і промивали ТГФ. Фільтрат концентрували й осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $C_9H_{18}NO_4$ (M-tBu+2H)⁺: m/z=204,1; розрах. 204,1.

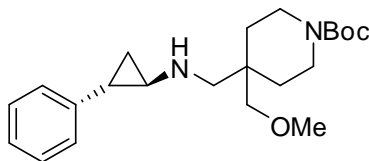
Стадія 3: трет-бутил-4-форміл-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксилат



Диметилсульфоксид (1,7 мл, 24 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) додавали до розчину оксалілхлориду (1,0 мл, 12 ммоль) в метиленхлориді (3 мл) при -78 °С протягом 10 хв. Одержану суміш нагрівали до -60 °С протягом 25 хв., потім повільно додавали розчин трет-бутил-4-(гідроксиметил)-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксилату (1,6 г, 6,0 ммоль) в метиленхлориді (5 мл). Суміш нагрівали до -45 °С протягом 30 хв., потім додавали триетиламін (6,7 мл, 48 ммоль). Суміш нагрівали до 0 °С протягом 15 хв. Реакційну суміш потім виливали у холодний водний розчин 1 н. HCl й екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти

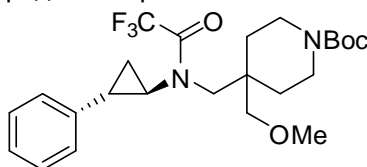
висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % EtOAc в гексанах, з одержанням необхідного продукту (1,3 г, 84 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=158,1$; розрах. 158,1.

5 Стадія 4: трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил-піперидин-1-карбоксилат



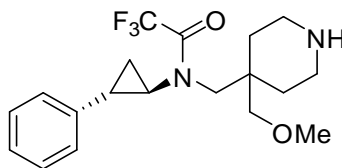
Суміш трет-бутил-4-форміл-4-(метоксиметил)піперидин-1-карбоксилату (1,3 г, 5,0 ммоль), оцтової кислоти (0,43 мл, 7,5 ммоль) і (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (699 мг, 5,25 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (2,1 г, 10 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили метиленхлоридом, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 8 % метанолу в ДХМ, з одержанням необхідного продукту (1,7 г, 91 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=375,3$; розрах. 375,2.

Стадія 5: трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)-(трифторацетил)аміно)метил-піперидин-1-карбоксилат



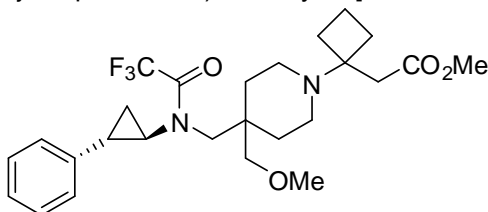
20 Трифтороцтовий ангідрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил-піперидин-1-карбоксилату (1,7 г, 4,5 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориді (25 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили метиленхлоридом, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % EtOAc в гексанах, з одержанням необхідного продукту (1,8 г, 84 %). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=371,2$; розрах. 371,1.

30 Стадія 6: 2,2,2-трифтор-N-[4-(метоксиметил)піперидин-4-іл]метил-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетамід



4,0 М хлористий водень в діоксані (7 мл, 28 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)(трифторацетил)аміно)метил-піперидин-1-карбоксилату (1,8 г, 3,8 ммоль) в метиленхлориді (4 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=371,2$; розрах. 371,2.

40 Стадія 7: метил-[1-(4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)(трифторацетил)аміно)-метил]піперидин-1-іл]циклобутил]ацетат



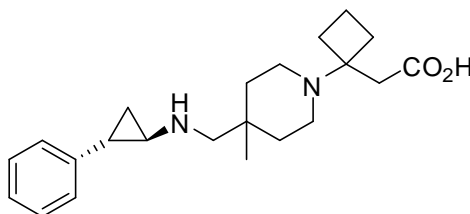
1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (40 мкл, 0,26 ммоль) додавали до суміші 2,2,2-трифтор-N-[[4-(метоксиметил)піперидин-4-іл]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл] ацетаміду (65 мг, 0,17 ммоль) і метилциклобутиліденацетату (SynChem, cat#SC-25429: 33 мг, 0,26 ммоль) в ацетонітрилі (0,4 мл). Одержану суміш перемішували при 65 °C протягом 3 днів, потім охолоджували до кімнатної температури, розводили метиленхлоридом, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах, з одержанням необхідного продукту. PX-МС розрахована для C₂₆H₃₆F₃N₂O₄ (M+H)⁺: m/z=497,3; розрах. 497,2.

Стадія 8: {1-[4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]піперидин-1-іл]циклобутил}оцтова кислота

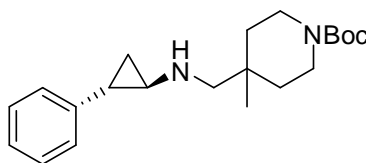
До розчину метил-[1-(4-(метоксиметил)-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл] (трифторацетил)аміно)метил]піперидин-1-іл]циклобутил]ацетату (60,0 мг, 0,12 ммоль) в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл) додавали 1 н. NaOH (1 мл). Одержану суміш перемішували при 40 °C протягом 6 год., потім охолоджували до кімнатної температури й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. PX-МС розрахована для C₂₃H₃₅N₂O₃ (M+H)⁺: m/z=387,3; розрах. 387,3.

Приклад 55

{1-[4-метил-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]піперидин-1-іл] циклобутил}оцтова кислота

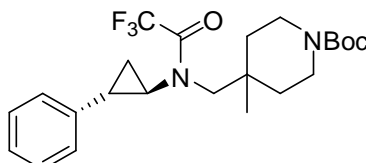


Стадія 1: трет-бутил-4-метил-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]піперидин- 1- карбоксилат



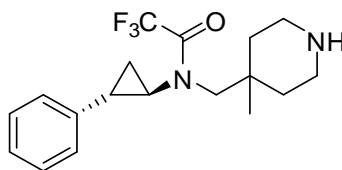
Суміш трет-бутил-4-форміл-4-метилпіперидин-1-карбоксилату (Synnovator, cat#PBN2011767: 2,50 г, 11,0 ммоль), оцтової кислоти (0,94 мл, 16 ммоль) і (1R,2S)-2- фенілциклопропанаміну (1,54 г, 11,5 ммоль) в 1,2-дихлоретані (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборогідрид натрію (4,7 г, 22 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили метиленхлоридом, промивали насиченим NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 8 % MeOH в ДХМ, з одержанням необхідного продукту (3,4 г, 90 %). PX-МС розрахована для C₂₁H₃₃N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=345,3; розрах. 345,2.

Стадія 2: трет-бутил-4-метил-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно)метил]-піперидин-1-карбоксилат



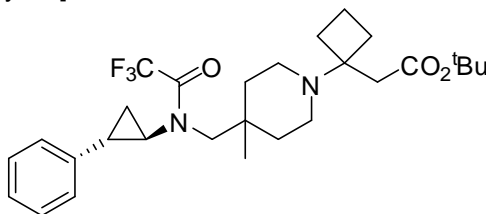
Трифтороцтовий ангідрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-4- метил-4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)метил]піперидин-1-карбоксилату (1,6 г, 4,5 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориді (25 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили метиленхлоридом, промивали насиченим NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % EtOAc в гексанах, з одержанням необхідного продукту (1,8 г, 90 %). PX-МС розрахована для C₁₉H₂₄F₃N₂O₃ (M⁻Bu+2H)⁺: m/z=385,2; розрах. 385,2.

Стадія 3: 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпіперидин-4-іл)метил]-N-[(1R,2S)-2- фенілциклопропіл]-ацетамід



До розчину трет-бутил-4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)-аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (1,5 г, 3,4 ммоль) в метиленхлориді (3 мл) додавали хлористий водень (4М в 1,4-діоксані, 6 мл, 24 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z=341,2; розрах. 341,2.

Стадія 4: трет-бутил-[1-(4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил) аміно]-метил]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетат



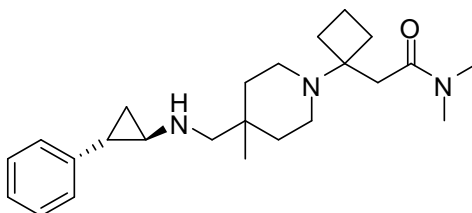
1,8-Дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (40 мкл, 0,26 ммоль) додавали до суміші 2,2,2- трифтор-N-[(4-метилпіперидин-4-іл)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (60,0 мг, 0,176 ммоль) і трет-бутилциклобутиліденацетату (Приклад 53, Стадія 7: 44 мг, 0,26 ммоль) в ацетонітрилі (0,4 мл). Одержану суміш перемішували при 65 °С протягом 3 днів, потім охолоджували до кімнатної температури і розводили метиленхлоридом, промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 30 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (60 мг, 67 %). РХ-МС розрахована для $C_{28}H_{40}F_3N_2O_3$ (M+H)⁺: m/z=509,3; розрах. 509,3.

Стадія 5: {1-[4-метил-4-(([(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)піперидин-1-іл]циклобутил}оцтова кислота

До розчину трет-бутил-[1-(4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]метил]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетату (60 мг) в метиленхлориді (0,5 мл) додавали трифтороцтову кислоту (0,5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., потім концентрували. Осад розчиняли в метанолі/ТГФ (0,5/0,5 мл), потім додавали NaOH (15 % мас. у воді, 0,5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{33}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=357,3; розрах. 357,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,16 – 2,97 (m, 6H), 2,96 – 2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 3H), 2,30 – 2,20 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 4H), 1,75 – 1,65 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

Приклад 56

N, N-диметил-2-{1-[4-метил-4-(([(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)піперидин-1-іл]циклобутил}ацетамід

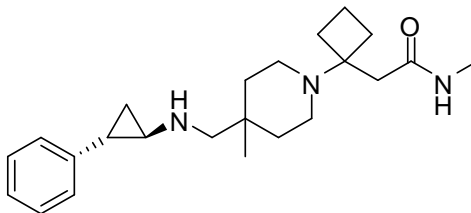


До розчину {1-[4-метил-4-(([(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)метил)піперидин-1-іл]циклобутил}оцтової кислоти (Приклад 55: 9,0 мг, 0,025 ммоль) і (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфату (21 мг, 0,04 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,6 мл) додавали диметиламін (2 М в ТГФ, 0,2 мл, 0,5 ммоль) і потім триетиламін (24 мкл, 0,17 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з

одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{38}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=384,3$; розрах. 384,3.

Приклад 57

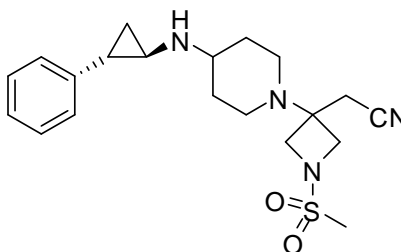
5 N-метил-2-{1-[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}метил)піперидин-1-іл]циклобутил}ацетамід



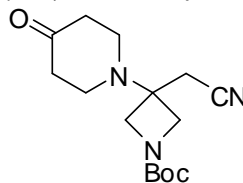
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 56, замінюючи метиламіном диметиламін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{36}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=370,3$; розрах. 370,3.

Приклад 58

10 [1-(метилсульфоніл)-3-(4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетонітрил

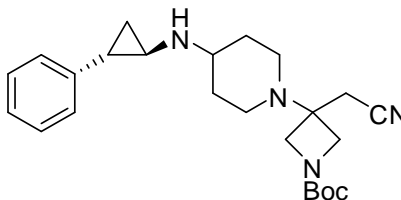


15 Стадія 1: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



До суміші піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (Aldrich, cat#151769: 1,54 г, 10,0 ммоль) і трет-бутил-3-(ціанометил)азетидин-1-карбоксилату (одержаного за допомогою способів, подібних до описаних в літературі, наприклад, у WO 2012/177606: 2,33 г, 12,0 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,94 мл, 13,0 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 75 °C і перемішували протягом двох днів, потім охолоджували до кімнатної температури і розводили EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (2,26 г, 77 %). РХ-МС розрахована для $C_{11}H_{16}N_3O_3$ ($M+2H$)⁺: $m/z=238,1$; розрах. 238,2.

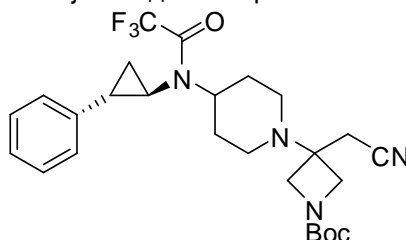
25 Стадія 2: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-({[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно} піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



30 До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (2,16 г, 16,2 ммоль) (одержаного за допомогою способів, описаних у Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) і трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (4,77 г, 16,2 ммоль) в метиленхлориді (80 мл) додавали оцтову кислоту (1,85 мл, 32,5 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 7 год., потім по порціях додавали триацетоксиборгідрид натрію (10,3 г, 48,8 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім охолоджували до 0 °C і гасили насиченим водним розчином

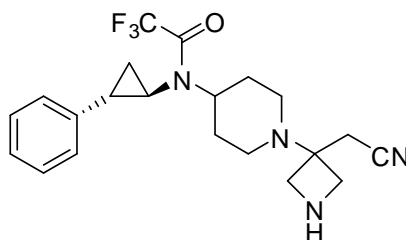
NaHCO₃. Суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (5,62 г, 84 %). РХ-МС розрахована для C₂₄H₃₅N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=411,3; розрах. 411,3.

5 Стадія 3: трет-бутил-3-(ціанометил)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл]азетидин-1-карбоксилат



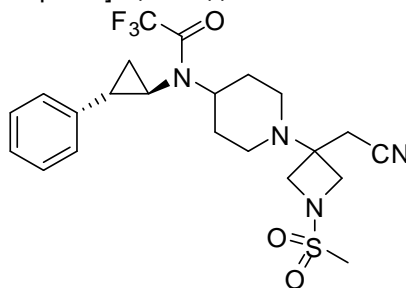
10 До розчину трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно] піперидин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (5,62 г, 13,7 ммоль) в метиленхлориді (80 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (5,96 мл, 34,2 ммоль) і потім трифтороцтовий ангідрид (2,90 мл, 20,5 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім гасили насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (5,66 г, 82 %). РХ-МС розрахована для C₂₆H₃₄F₃N₄O₃ (M+H)⁺: m/z=507,3; розрах. 507,2.

15 Стадія 4: N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетамід



20 До розчину продукту (5,66 г) зі Стадії 3 в метиленхлориді (60 мл) при 0 °C додавали трифтороцтову кислоту (10,5 мл). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували. Осад розчиняли в 50 мл ДХМ, потім охолоджували до 0 °C і нейтралізували насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (4,32 г). РХ-МС розрахована для C₂₁H₂₆F₃N₄O (M+H)⁺: m/z=407,2; розрах. 407,2.

25 Стадія 5: N-{1-[3-(ціанометил)-1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетамід



30 До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (2,00 г, 4,92 ммоль) в метиленхлориді (30 мл) при 0 °C додавали N, N-діізопропілетиламін (2,57 мл, 14,8 ммоль) і потім метансульфонілхлорид (0,57 мл, 7,38 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (2,13 г, 89 %) у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для C₂₂H₂₈F₃N₄O₃S (M+H)⁺: m/z=485,2; розрах. 485,1.

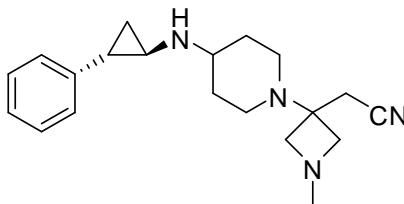
35 Стадія 6: [1-(метилсульфоніл)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл]

азетидин-3-іл]ацетонітрил

До розчину продукту (2,13 г) зі Стадії 5 в тетрагідрофурані (20 мл) і метанолі (10 мл) додавали гідроклорид натрію (2М у воді, 12 мл, 24 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили насиченим водним розчином NH_4Cl й екстрагували EtOAc . Об'єднані екстракти промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (1,48 г) у вигляді твердої білої речовини, яку додатково очищували за допомогою преп. ВЕРХ ($\text{pH}=2$, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=389,2$; розрах. 389,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 9,07 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 2H), 3,75 – 3,68 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00 – 2,92 (m, 3H), 2,86 – 2,75 (m, 2H), 2,45 – 2,36 (m, 1H), 2,27 – 2,12 (m, 2H), 2,09 – 1,96 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 2H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 1H).

Приклад 59

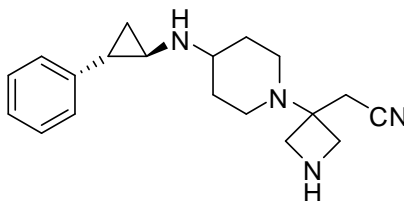
[1-метил-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл]азетидин-3-іл] ацетонітрил



До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 50,0 мг, 0,123 ммоль) в метиленхлориді (4 мл) додавали формальдегід (37 % мас. у воді, 46 мкл, 0,62 ммоль) і потім оцтову кислоту (21 мкл, 0,37 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (78 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім нейтралізували насиченим водним розчином Na_2CO_3 й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад розчиняли в тетрагідрофурані (2 мл) і метанолі (2 мл), потім додавали 2,0 М гідроклорид натрію у воді (0,31 мл, 0,62 ммоль). Одержану суміш перемішували при 30 °C протягом 5 год., потім охолоджували до кімнатної температури і розводили ДХМ. Суміш промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ ($\text{pH}=2$, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=325,2$; розрах. 325,2. ^1H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,33 – 7,28 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,15 (m, 2H), 4,31 – 4,11 (m, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 2H), 3,32 – 3,18 (m, 1H), 3,08 – 2,94 (m, 3H), 2,94 – 2,76 (m, 5H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 2H), 2,13 – 1,99 (m, 2H), 1,66 – 1,51 (m, 2H), 1,50 – 1,41 (m, 1H), 1,39 – 1,29 (m, 1H).

Приклад 60

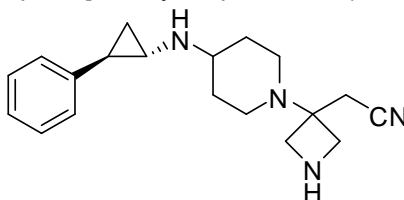
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил



До розчину трет-бутил-3-(ціанометил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно) піперидин-1-іл]азетидин-1-карбоксилату (Приклад 58, Стадія 2: 20 мг) в ДХМ (0,5 мл) додавали ТФО (0,5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в ацетонітрилі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ ($\text{pH}=2$, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=311,2$; розрах. 311,2.

Приклад 61

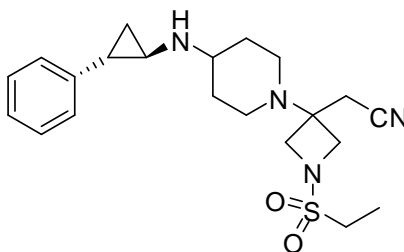
[3-(4-((1S, 2R)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 60, замінюючи (1S, 2R)-2-фенілциклопропанаміном (одержаного за допомогою способів, описаних у Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{19}H_{27}N_4$ (M+H)⁺: m/z=311,2; розрах. 311,2.

Приклад 62

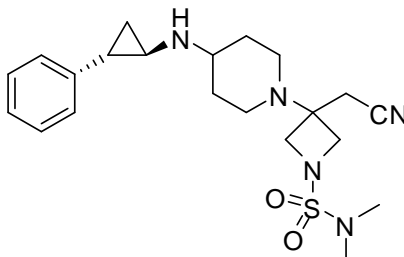
[1-(етилсульфоніл)-3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 58. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=403,2; розрах. 403,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,99 (br, 2H), 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 2H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,13 (q, J=7,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,91 (m, 3H), 2,82 – 2,70 (m, 2H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 2,06 – 1,97 (m, 2H), 1,62 – 1,47 (m, 2H), 1,46 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,30 (m, 1H), 1,23 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Приклад 63

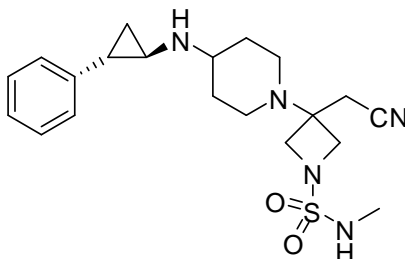
3-(ціанометил)-N, N-диметил-3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 58, замінюючи диметилсульфоаміолхлоридом метансульфонілхлорид на Стадії 5. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{32}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=418,2; розрах. 418,2.

Приклад 64

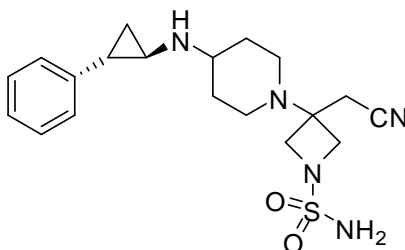
3-(ціанометил)-N-метил-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл) азетидин-1-сульфонамід



Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 58, замінюючи метилсульфамойлхлоридом метансульфонілхлорид на Стадії 5. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{30}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=404,2; розрах. 404,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 2H), 3,81 (d, J=8,1 Hz, 2H), 3,63 (d, J=8,5 Hz, 2H), 3,38 – 3,22 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,60 – 2,48 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 2H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,78 – 1,62 (m, 2H), 1,63 – 1,51 (m, 1H), 1,42 – 1,29 (m, 1H).

Приклад 65

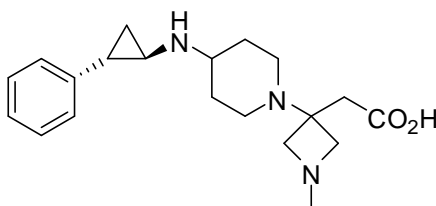
3-(ціанометил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід



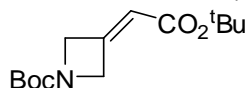
До розчину хлорсульфонілу ізоціанату (86 мкл, 0,98 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл) при 0 °C додавали розчин трет-бутилового спирту (94 мкл, 0,98 ммоль) в метиленхлориді (1,0 мл). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хв., потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 1 год., потім суміш додавали до розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 100 мг, 0,246 ммоль) і N, N-діізопропілетиламіну (210 мкл, 1,2 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 2 год. Реакційну суміш гасили насиченим розчином NaHCO₃, потім екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад розчиняли в метиленхлориді (1,5 мл), потім додавали трифтороцтову кислоту (1,5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували. Осад розчиняли в тетрагідрофурани (2,0 мл), після чого додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (1,8 мл, 3,7 ммоль) і потім метанол (2,0 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту у вигляді білого порошку. РХ-МС розрахована для $C_{19}H_{28}N_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=390,2; розрах. 390,2. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,23 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,06 (m, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,68 – 3,62 (m, 2H), 3,50 – 3,45 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,64 – 2,55 (m, 2H), 2,55 – 2,50 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 3H), 1,81 – 1,70 (m, 3H), 1,30 – 1,18 (m, 2H), 0,96 – 0,90 (m, 2H).

Приклад 66

[1-метил-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл] оцтова кислота

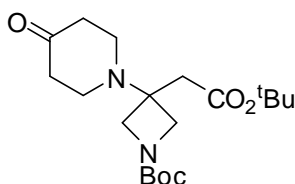


Стадія 1: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетиліден)азетидин-1-карбоксилат



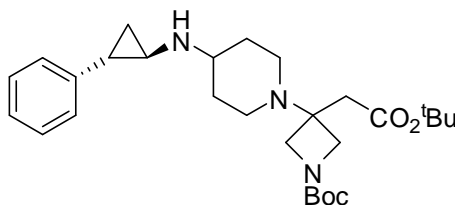
1,0 М Трет-бутоксид калію в ТГФ (20,0 мл, 20,0 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-
(діетоксифосфорил)ацетату (5,00 г, 19,8 ммоль) в тетрагідрофурані (22,0 мл) при 0 °С. Суміш
5 перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім охолоджували до 0 °С, і
додавали розчин трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилату (2,83 г, 16,5 ммоль) в 10 мл ТГФ.
Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили
етилацетатом, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та сольовим розчином.
Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад очищували за
10 допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 20 % EtOAc в
гексанах з одержанням необхідного продукту (4,46 г, quant.).

Стадія 2: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл) азетидин-1-
карбоксилат



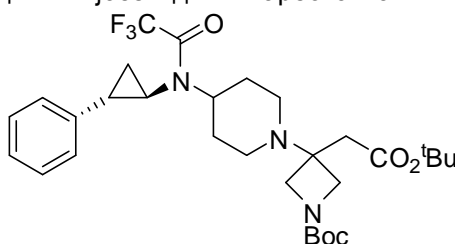
15 До суміші піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (922 мг, 6,00 ммоль) в ацетонітрилі (5,0 мл)
додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,08 мл, 7,20 ммоль) і потім трет-бутил-3-(2-трет-
бутоксі-2-оксоетиліден)азетидин-1-карбоксилат (1080 мг, 4,00 ммоль). Одержану суміш
нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 2 днів. Суміш охолоджували до кімнатної
температури, потім розводили EtOAc і промивали водою та сольовим розчином. Органічний
20 шар висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-
хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням
необхідного продукту (424 мг, 29 %). PX-МС розрахована для $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z =369,2;
розрах. 369,2.

25 Стадія 3: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)-3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)-
піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (173 мг, 1,30 ммоль) і трет-бутил-3- (2-трет-
бутоксі-2-оксоетил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (479 мг, 1,30 ммоль) в
метиленхлориді (6 мл) додавали оцтову кислоту (150 мкл, 2,6 ммоль). Одержану суміш
30 перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали триацетоксиборгідрид
натрію (550 мг, 2,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2
год., потім розводили ДХМ, промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою та
сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад
очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 %
35 MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (512 мг, 81 %). PX-МС розрахована для
 $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z =486,3; розрах. 486,4.

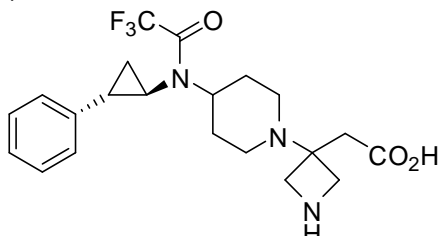
Стадія 4: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)-3-{4-[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]
(трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



40 До розчину трет-бутил-3-(2-трет-бутоксі-2-оксоетил)-3-(4-[[(1R,2S)-2-
фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (497 мг, 1,02 ммоль) в

метиленхлориді (8 мл) при 0 °С додавали N, N-діізопропілетиламін (530 мкл) і потім трифтороцтовий ангідрид (190 мкл, 1,3 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при 0 °С протягом 1 год., потім гасили насиченим розчином NaHCO₃. Одержану суміш екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (583 мг, 98 %). РХ-МС розрахована для C₃₀H₄₃F₃N₃O₅ (M+H)⁺: m/z=582,3; розрах. 582,3.

Стадія 5: дигідрохлорид (3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)оцтової кислоти



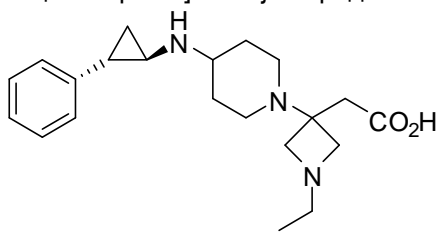
До розчину продукту зі Стадії 4 в метиленхлориді (6 мл) додавали 4,0 М хлористий водень в 1,4-діоксані (2,0 мл, 8,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували з одержанням світло-жовтої твердої речовини (548 мг), яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₂₁H₂₇F₃N₃O₃ (M+H)⁺: m/z=426,2; розрах. 426,1.

Стадія 6: [1-метил-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)оцтова кислота

До розчину дигідрохлориду (3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)оцтової кислоти (30 мг, 0,060 ммоль) в метиленхлориді (2 мл, 30 ммоль) додавали формальдегід (37 % мас. у воді, 22 мкл, 0,30 ммоль) і потім оцтову кислоту (10 мкл, 0,18 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (38 мг, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім концентрували. Осад розчиняли в тетрагідрофурані (1,0 мл), після чого додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (1,0 мл, 2,0 ммоль) і потім метанол (1,0 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрil/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для C₂₀H₃₀N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=344,2; розрах. 344,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 7,33 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,20 (m, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 2H), 4,40 – 4,28 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,84 – 3,70 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 1H), 3,03 – 2,75 (m, 6H), 2,74 – 2,59 (m, 2H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,50 – 1,40 (m, 1H), 1,38 – 1,25 (m, 1H).

Приклад 67

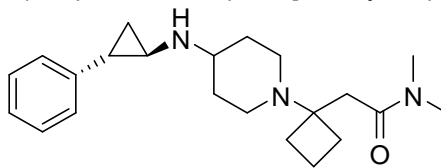
[1-етил-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)оцтова кислота



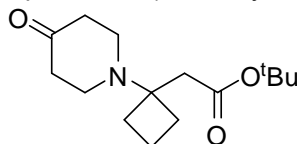
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 66, замінюючи ацетальдегідом (5 М в ТГФ) формальдегід. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрil/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для C₂₁H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=358,2; розрах. 358,2.

Приклад 68

N,N-диметил-2-[1-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетамід



Стадія 1: трет-бутил-[1-(4-оксопіперидин-1-іл)циклобутил]ацетат



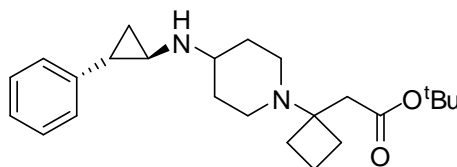
5

До суміші піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (614 мг, 4,00 ммоль) в ацетонітрилі (3,0 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,69 мл, 4,6 ммоль) і потім трет-бутилциклобутиліденацетат (336 мг, 2,00 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 75 °С і перемішували протягом 2 днів. Суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розводили EtOAc і промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 50 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (57 мг, 11 %). РХ-МС розрахована для C₁₅H₂₆NO₃ (M+H)⁺: m/z=268,2; розрах. 268,1.

10

Стадія 2: трет-бутил-[1-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетат

15

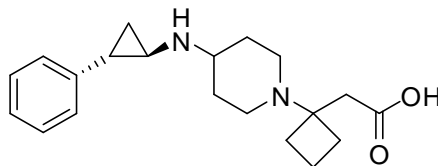


До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (28 мг, 0,21 ммоль) і трет-бутил-[1-(4-оксопіперидин-1-іл)циклобутил]ацетату (57 мг, 0,21 ммоль) в метиленхлориді (3 мл) додавали оцтову кислоту (24 мкл, 0,43 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали триацетоксисборгідрид натрію (90 мг, 0,43 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (79 мг, 96 %). РХ-МС розрахована для C₂₄H₃₇N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=385,3; розрах. 385,3.

20

25

Стадія 3: дигідрохлорид [1-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил]оцтової кислоти



30

Продукт зі Стадії 2 розчиняли в метиленхлориді (3 мл), потім додавали 4,0 М хлористий водень в 1,4-діоксані (0,533 мл, 2,13 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували. Осад (73 мг, тверда біла речовина) використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₂₀H₂₉N₂O₂ (M+H)⁺: m/z=329,2; розрах. 329,2.

35

Стадія 4: N, N-диметил-2-[1-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил]ацетамід

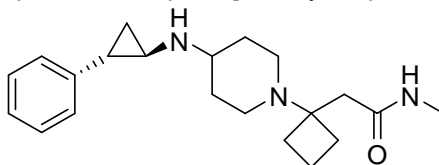
До розчину дигідрохлориду [1-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил]оцтової кислоти (24 мг, 0,060 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (100 мкл, 0,574 ммоль) і 2,0 М диметиламін в ТГФ (0,15 мл, 0,30 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв., потім додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію (29 мг, 0,066 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з

40

одержанням необхідного продукту у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{34}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=356,3$; розрах. 356,3.

Приклад 69

N-метил-2-[1-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)циклобутил] ацетамід



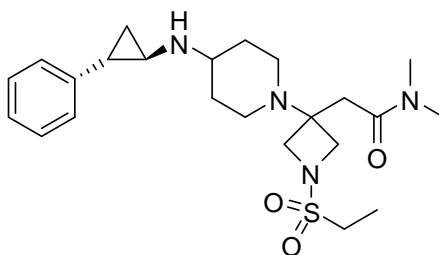
5

Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 68, замінюючи метиламіном (2 М в ТГФ) диметиламін. Одержану суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH) з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{32}N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=342,3$; розрах. 342,3.

10

Приклад 70

2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл) азетидин-3-іл]-N, N-диметилацетамід

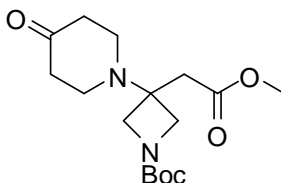


15

Стадія
карбоксилат

1:

трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-

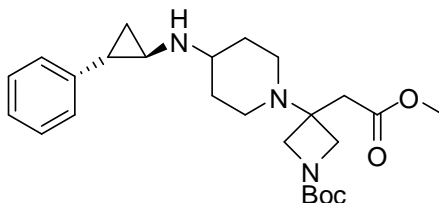


20

До суміші піперидин-4-ону гідрохлориду гідрату (0,77 г, 5,0 ммоль) і трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетиліден)азетидин-1-карбоксилату (MolBridge, cat#MB00001187: 1,2 г, 5,5 ммоль) в ацетонітрилі (5 мл) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,90 мл, 6,0 ммоль). Одержану суміш нагрівали до 75 °C і перемішували протягом двох днів. Суміш розводили EtOAc, потім промивали водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 70 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (1,08 г, 66 %). РХ-МС розрахована для $C_{12}H_{19}N_2O_5$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=271,1$; розрах. 271,2.

25

Стадія 2: трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат

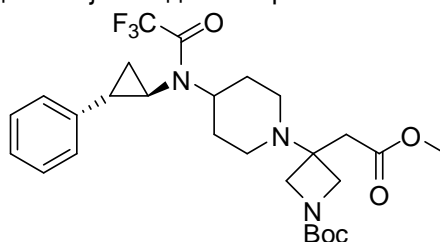


30

До розчину (1R,2S)-2-фенілциклопропанаміну (133 мг, 1,00 ммоль) і трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-3-(4-оксопіперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилату (326 мг, 1,00 ммоль) в метиленхлориді (8 мл) додавали оцтову кислоту (110 мкл, 2,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (420 мг, 2,0 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим $NaHCO_3$, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 10 % MeOH в ДХМ з одержанням необхідного продукту (483 мг, quant.). РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{38}N_3O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=444,3$; розрах. 444,3.

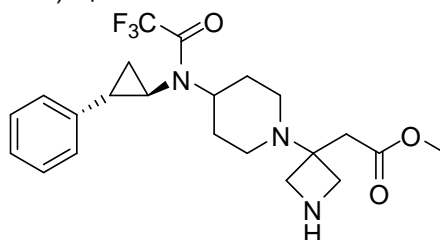
35

Стадія 3: трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилат



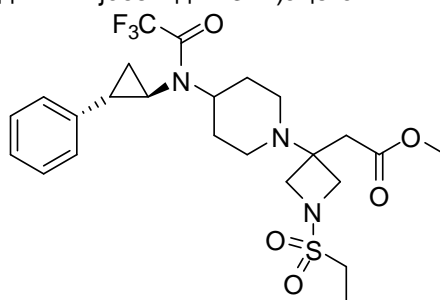
До розчину трет-бутил-3-(2-метоксі-2-оксоетил)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилату (444 мг, 1,00 ммоль) в метиленхлориді (8 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (520 мкл, 3,0 ммоль) і потім трифтороцтовий ангідрид (180 мкл, 1,3 ммоль). Одержаний жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту (446 мг, 83 %). PX-МС розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=540,3$; розрах. 540,2.

Стадія 4: дигідрохлорид метил-(3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетат



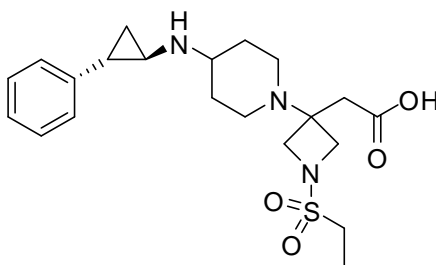
До розчину продукту зі Стадії 3 в метиленхлориді (6 мл) додавали 4,0 М хлористий водень в 1,4-діоксані (2,50 мл, 10,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім концентрували з одержанням 400 мг світло-жовтої твердої речовини, яку використовували на наступній стадії без подальшого очищення. PX-МС розрахована для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=440,2$; розрах. 440,2.

Стадія 5: метил-(1-(етилсульфоніл)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно]-піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетат



Суспензію метил-(3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл](трифторацетил)аміно] піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетату дигідрохлорид (150 мг, 0,29 ммоль) в тетрагідрофурані (5 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (255 мкл, 1,46 ммоль), потім по краплях додавали етансульфонілхлорид (55,5 мкл, 0,585 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім гасили водою й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад очищували за допомогою флеш-хроматографії на колонці з силікагелем, елюючи від 0 до 60 % EtOAc в гексанах з одержанням необхідного продукту. PX-МС розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=532,2$; розрах. 532,2.

Стадія 6: [1-(етилсульфоніл)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл]оцтова кислота



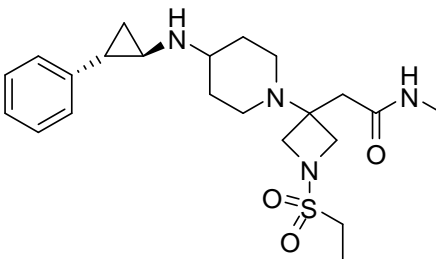
Продукт зі Стадії 5 розчиняли в тетрагідрофурані (2,5 мл) і метанолі (2,5 мл), потім додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (1,0 мл, 2,0 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, 5 ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{32}N_3O_4S$ (M+H)⁺: m/z=422,2; розрах. 422,1.

Стадія 7: 2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл) азетидин-3-іл]-N, N-диметилацетамід

До розчину біс(трифторацетату) [1-(етилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтової кислоти (36 мг, 0,055 ммоль) в тетрагідрофурані (2,0 мл) додавали N, N-діізопропілетиламін (58 мкл, 0,33 ммоль) і потім 2,0 М диметиламін в ТГФ (150 мкл, 0,30 ммоль), потім додавали гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис-(диметиламіно)фосфонію (27 мг, 0,061 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім розводили ацетонітрилом й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{37}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=449,3; розрах. 449,3. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,16 – 7,10 (m, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,78 – 3,69 (m, 2H), 3,07 – 2,95 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,75 – 2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,37 – 1,22 (m, 5H), 1,03 – 0,91 (m, 2H).

Приклад 71

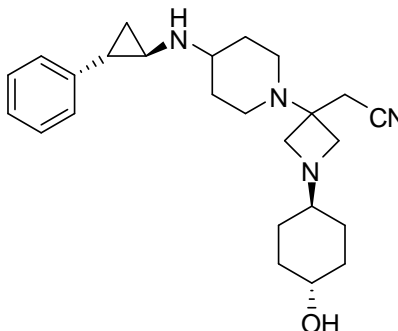
2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл) азетидин-3-іл]-N-метилацетамід



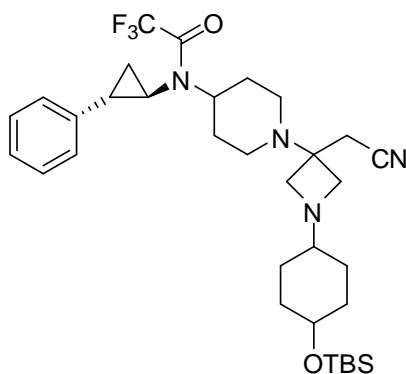
Дану сполуку одержували за допомогою способів, аналогічних до описаних для синтезу з Прикладу 70, замінюючи метиламіном (2 М в ТГФ) диметиламін на Стадії 7. Реакційну суміш преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту у вигляді твердої білої речовини. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{35}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=435,2; розрах. 435,3.

Приклад 72

[1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно] піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил

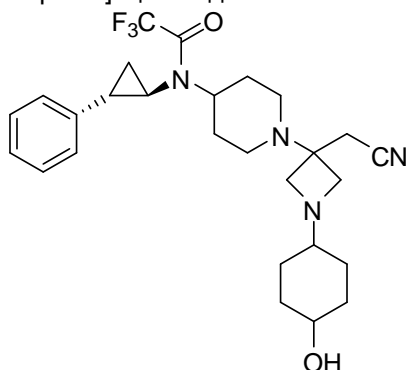


Стадія 1: N-{1-[1-(4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклогексил)-3-(ціанометил) азетидин-3-іл]піперидин-4-іл]-2,2,2-трифтор-N-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетамід



До розчину N-{1-[3-(2,2,2-трифтор-N- [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 20 мг, 0,049 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) додавали 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]циклогексанон (Aldrich, cat#638153: 62 мкл, 0,25 ммоль) і потім оцтову кислоту (8,4 мкл, 0,15 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (31 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім нейтралізували насиченим розчином NaHCO_3 й екстрагували ДХМ. Об'єднані екстракти висушували над Na_2SO_4 , потім концентрували. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=619,4$; розрах. 619,3.

Стадія 2: N-{1-[3-(2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду



Неочищений продукт зі Стадії 1 розчиняли в ТГФ (1 мл), потім додавали 4,0 М хлористий водень в 1,4-діоксані (0,5 мл, 2 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували під зниженим тиском. Осад використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=505,3$; розрах. 505,3.

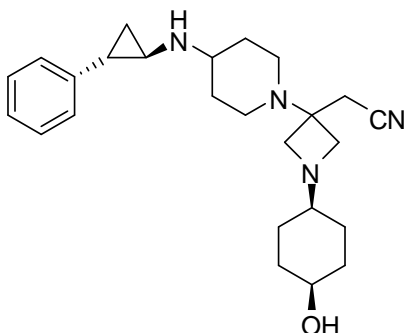
Стадія 3: [1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил

Неочищений продукт зі Стадії 2 розчиняли в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл), потім додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (0,5 мл, 1 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., з одержанням суміші цис- і транс-продуктів, які розділяли й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH). РХ-МС розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=409,3$; розрах. 409,2.

Для транс-ізомера: ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 1H), 3,22 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 2,83 (d, $J=7,4$ Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,66 – 2,53 (m, 3H), 2,29 – 2,18 (m, 3H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 7H), 1,30 – 1,11 (m, 4H), 1,02 – 0,90 (m, 4H). Транс-конфігурація циклогексанового кільця була підтверджена за допомогою 2D ЯМР. Час утримання при аналітичній РХ-МС (pH=10, ацетонітрил/вода+ NH_4OH) $t=1,91$ хв.

Приклад 73

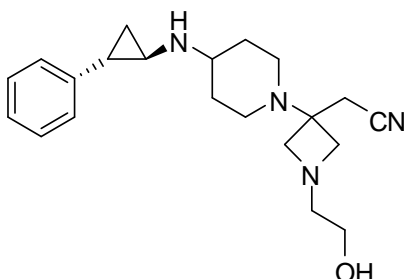
[1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Цис-ізомер був також одержаний в результаті реакції з Прикладу 72, Стадія 3. Його виділяли за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₅H₃₇N₄O (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,29 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,05 (m, 2H), 3,68 – 3,61 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 2,85 – 2,80 (m, 4H), 2,71 – 2,56 (m, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 4H), 1,89 – 1,78 (m, 3H), 1,66 – 1,59 (m, 2H), 1,54 – 1,44 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 2H), 1,32 – 1,22 (m, 2H), 1,02 – 0,96 (m, 2H). Час утримання при аналітичній РХ-МС (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) t=2,06 хв.

Приклад 74

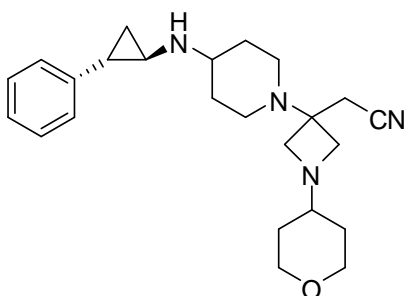
[1-(2-гідроксіетил)-3-(4-[[1(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 72, замінюючи {[трет-бутил(диметил)силіл]оксі}ацетальдегідом (Aldrich, cat#449458) 4-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]циклогексанон на Стадії 1. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₁H₃₁N₄O (M+H)⁺: m/z=355,2; розрах. 355,2.

Приклад 75

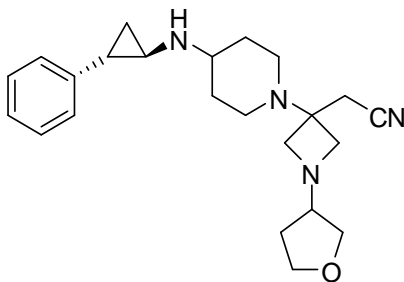
[3-(4-[[1(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 72, замінюючи тетрагідро-4H-піран-4-оном (Aldrich, cat#198242) 4-[[трет-бутил (диметил)силіл]оксі]-циклогексанон на Стадії 1. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₄H₃₅N₄O (M+H)⁺: m/z=395,3; розрах. 395,2.

Приклад 76

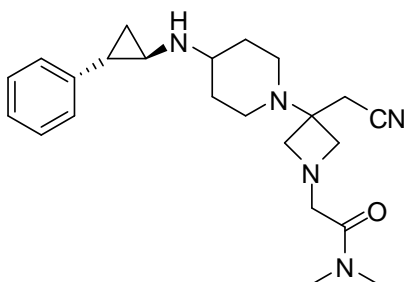
[3-(4-[[1(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-3-іл) азетидин-3-іл]ацетонітрил (суміш діастереомерів)



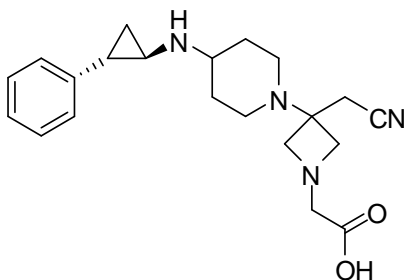
Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 72, замінюючи дигідрофуран-3(2H)-оном (J&W Pharmlab, cat#10-0169) 4-[[трет-бутил (диметил)силіл]окси]циклогексанон на Стадії 1. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=10, ацетонітрил/вода+NH₄OH) з одержанням необхідного продукту. РХ-МС розрахована для C₂₃H₃₃N₄O (M+H)⁺: m/z=381,3; розрах. 381,2.

Приклад 77

2-(3-(ціанометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-1-іл)-N, N-диметилацетамід



Стадія 1: [3-(ціанометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл) азетидин-1-іл]оцтова кислота

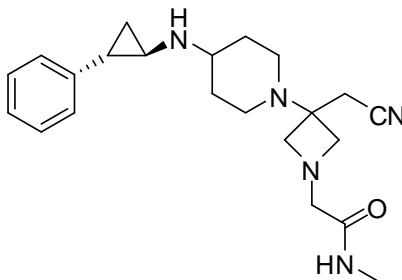


До розчину N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 150 мг, 0,37 ммоль) і 5,0 М етилглюксилату в толуолі (88 мкл, 0,44 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) додавали оцтову кислоту (62,9 мкл, 1,11 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (160 мг, 0,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ДХМ, промивали насиченим NaHCO₃, водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (2 мл) і MeOH (2 мл), потім додавали розчин моногідрату гідроокису літію (46 мг, 1,1 ммоль) у воді (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 40 °C протягом 2 год. Реакційну суміш доводили до рН=4 за допомогою HCl (вод.), і концентрували під зниженим тиском з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії без подальшого очищення. РХ-МС розрахована для C₂₁H₂₉N₄O₂ (M+H)⁺: m/z=369,2; розрах. 369,2.

Стадія 2: 2-(3-(ціанометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл) азетидин-1-іл)-N, N-диметилацетамід

2,0 М Диметиламін в ТГФ (41 мкл, 0,081 ммоль) додавали до суміші [3-(ціанометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-1-іл] оцтової кислоти (20 мг, 0,05 ммоль) і бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфату (29 мг, 0,065 ммоль) в ДМФА (1 мл), потім додавали триетиламін (20 мкл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім доводили до рН=2 за допомогою ТФО й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для C₂₃H₃₄N₅O (M+H)⁺: m/z=396,3; розрах. 396,2.

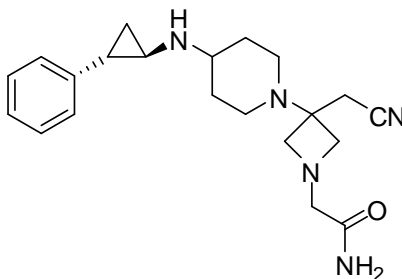
Приклад 78
2-[3-(ціанометил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]-N-метилацетамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 77, замінюючи метиламіном диметиламін на Стадії 2. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{32}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=382,3; розрах. 382,2.

Приклад 79

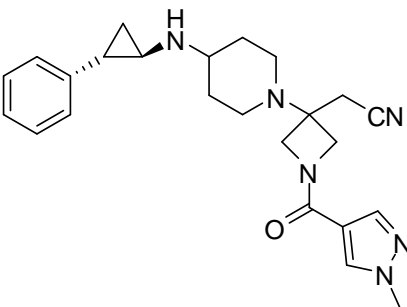
2-[3-(ціанометил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]ацетамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 77, замінюючи карбонатом амонію диметиламін на Стадії 2. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{30}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=368,2; розрах. 368,2.

Приклад 80

[1-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил

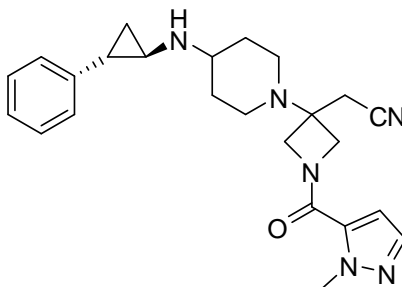


Бензотриазол-1-ілокситрис(диметиламіно)фосфонію гексафторфосфат (35 мг, 0,079 ммоль) додавали до суміші N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 25 мг, 0,061 ммоль), 1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (Aldrich, cat#682063: 9,9 мг, 0,079 ммоль) в ацетонітрилі (1,0 мл), і потім додавали триетиламін (25 мкл, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім гасили насиченим водним розчином $NaHCO_3$ й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад розчиняли в ТГФ (1 мл) і MeOH (1 мл), потім додавали 2 н. NaOH (1 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім підкисляли за допомогою ТФО й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{31}N_6O$ (M+H)⁺: m/z=419,3; розрах. 419,3. ТФО сіль продукту нейтралізували з одержанням форми вільної основи продукту, який використовували для одержання даних ЯМР. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 3,88 – 3,76 (m, 5H), 2,94 (s, 2H), 2,72 – 2,62 (m,

2H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 2H), 0,99 – 0,89 (m, 2H).

Приклад 81

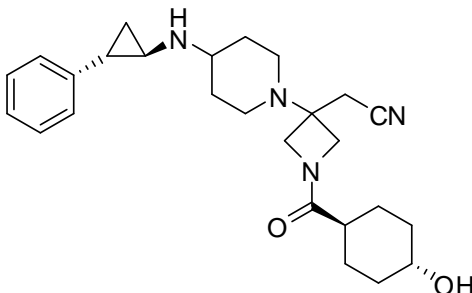
5 [1-[(1-метил-1H-піразол-5-іл)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно} піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



10 Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 1-метил-1H-піразол-5-карбоною кислотою 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{31}N_6O$ (M+H)⁺: m/z=419,3; розрах. 419,3.

Приклад 82

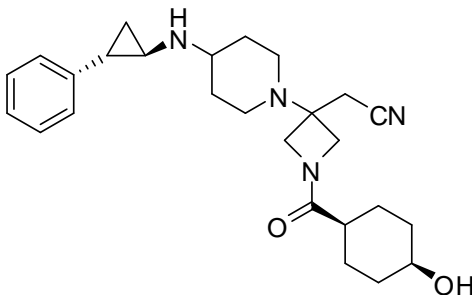
[1-[(транс-4-гідроксициклогексил)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



15 Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи транс-4-гідроксициклогексанкарбоною кислотою 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=437,3; розрах. 437,3.

Приклад 83

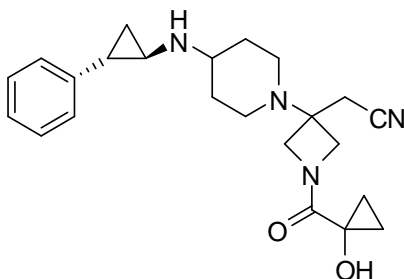
20 [1-[(цис-4-гідроксициклогексил)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно} піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



25 Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи цис-4-гідроксициклогексанкарбоною кислотою 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=437,3; розрах. 437,3.

30 Приклад 84

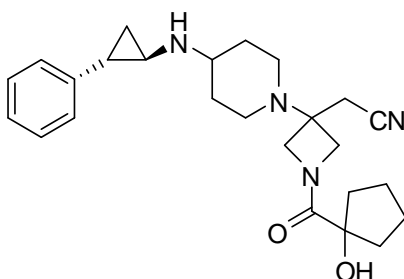
[1-[(1-гідроксициклопропіл)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 1-гідроксициклопропанкарбоною кислотою 1-метил-1Н-піразол-4- карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=395,2; розрах. 395,2.

Приклад 85

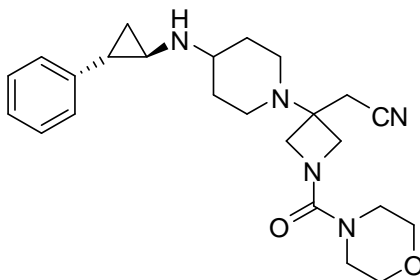
[1-[(1-гідроксициклопентил)карбоніл]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 1-гідроксициклопентанкарбоною кислотою 1-метил-1Н-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{35}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=423,3; розрах. 423,3.

Приклад 86

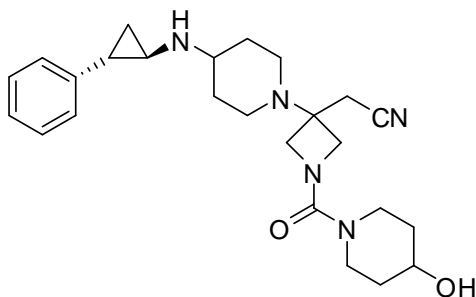
[1-(морфолін-4-ілкарбоніл)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Фосген (15 % мас. в толуолі, 80 мкл, 0,1 ммоль) додавали до суміші N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 30 мг, 0,08 ммоль) і триетиламіну (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім концентрували під зниженим тиском. До осаду додавали розчин морфоліну (10 мкл, 0,11 ммоль) і триетиламіну (20 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонітрилі (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв., потім додавали 2 н. NaOH(1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{34}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=424,3; розрах. 424,3.

Приклад 87

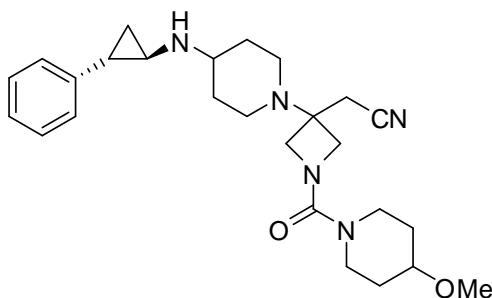
[1-[(4-гідроксипіперидин-1-іл)карбоніл]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно] піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що подібні до описаних у Прикладі 86, замінюючи 4-гідроксипіперидином морфолін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{36}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=438,3$; розрах. 438,3.

Приклад 88

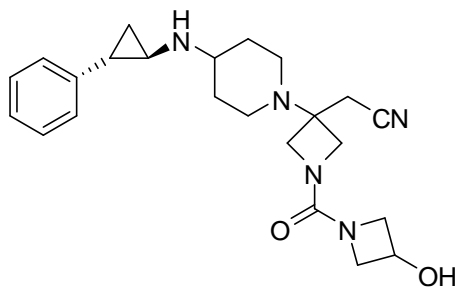
[1-[(4-метоксипіперидин-1-іл)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно} піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 86, замінюючи 4-метоксипіперидином морфолін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{38}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=452,3$; розрах. 452,3.

Приклад 89

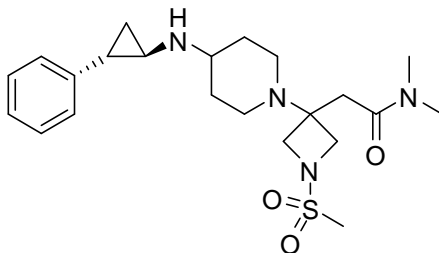
- [1-[(3-гідроксіязетидин-1-іл)карбоніл]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно} піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 86, замінюючи гідрохлоридом азетидин-3-олу морфолін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{32}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=410,3$; розрах. 410,3.

Приклад 90

N, N-диметил-2-(1-(метилсульфоніл)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно) піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетамід

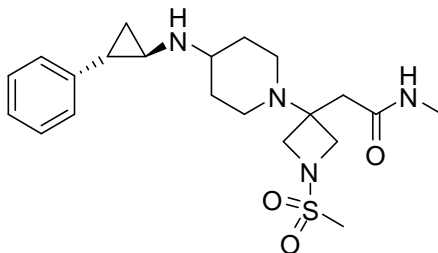


- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи метансульфонілхлоридом етансульфонілхлорид на Стадії 5. Реакційну суміш очищували за

допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{35}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=435,2; розрах. 435,3.

Приклад 91

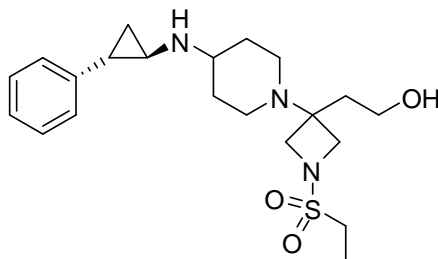
5 N-метил-2-[1-(метилсульфоніл)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетамід



10 Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи метансульфонілхлоридом етансульфонілхлорид на Стадії 5; і метиламіном диметиламін на Стадії 7. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{33}N_4O_3S$ (M+H)⁺: m/z=421,2; розрах. 421,3.

Приклад 92

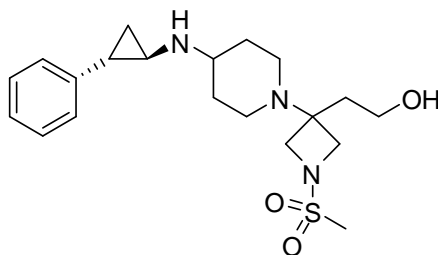
2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]етанол



15 До розчину біс(трифторацетату) [1-(етилсульфоніл)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтової кислоти (Приклад 70, Стадія 6: 33 мг, 0,051 ммоль) в тетрагідрофурані (1,5 мл) при 0 °С по краплях додавали 1,0 М тетрагідроалюмінату літію в ТГФ (300 мкл, 0,30 ммоль). Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 1,5 год., потім гасили 0,1 мл води, 0,1 мл NaOH (15 % у воді), потім 0,3 мл води. Одержану суміш перемішували при 0 °С протягом 10 хв., потім розводили ТГФ і фільтрували. Фільтрат очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{34}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z=408,2; розрах. 408,2.

25 Приклад 93

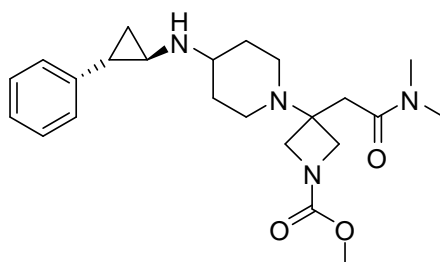
2-[1-(метилсульфоніл)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]етанол



30 Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70 (Стадії 5, 6) і Прикладі 92; замінюючи метансульфонілхлоридом етансульфонілхлорид у Прикладі 70, Стадія 5. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{32}N_3O_3S$ (M+H)⁺: m/z=394,2; розрах. 394,2.

Приклад 94

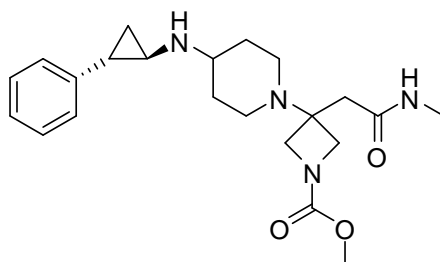
35 Метил-3-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно) піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи метилхлорформіатом етансульфонілхлорид. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{35}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=415,3; розрах. 415,3.

Приклад 95

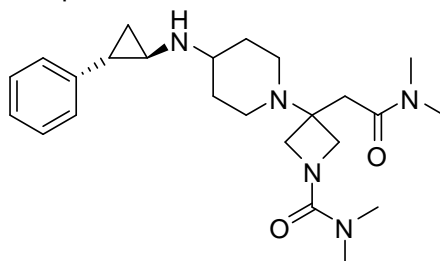
Метил-3-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенілциклопропіл}аміно} піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи метиламіном диметиламін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{33}N_4O_3$ (M+H)⁺: m/z=401,3; розрах. 401,2.

Приклад 96

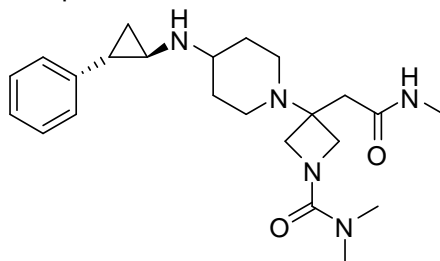
- 3-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-N, N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи N, N-диметилкарбамоїлхлоридом етансульфонілхлорид на Стадії 5. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{38}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=428,3; розрах. 428,3.

Приклад 97

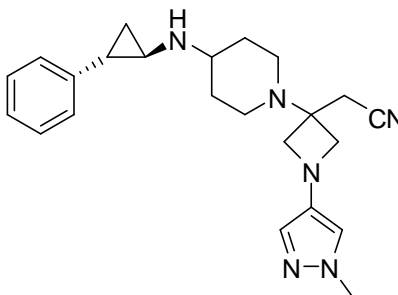
N, N-диметил-3-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід



- Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 70, замінюючи N, N-диметилкарбамоїлхлоридом етансульфонілхлорид на Стадії 5 і метиламіном диметиламін на Стадії 7. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{36}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=414,3; розрах. 414,2.

Приклад 98

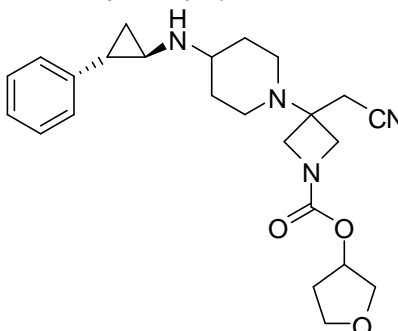
[1-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



- 5 Суміш N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 40 мг, 0,1 ммоль), 4-бром- 1-метил-1Н-піразолу (24 мг, 0,15 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0) (4 мг, 0,004 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбифеніл-2-іл)фосфіну (8,2 мг, 0,017 ммоль) і карбонату цезію (70 мг, 0,22 ммоль) в толуолі (2 мл) продували азотом, потім перемішували при 110 °С протягом
- 10 ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Осад розчиняли в ТГФ (2 мл), потім додавали 2 н. NaOH (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_6$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=391,3$; розрах. 391,2.

Приклад 99

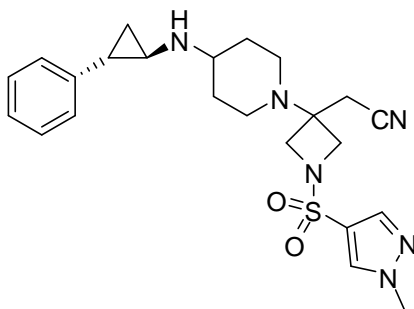
тетрагідрофуран-3-іл 3-(ціанометил)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно] піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат (суміш діастереомерів)



- 20 До суміші N-{1-[3-(ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 20 мг, 0,05 ммоль) і триетиламіну (20 мкл, 0,14 ммоль) в ацетонітрилі (0,8 мл) додавали карбонат 4-нітрофенілтетрагідрофуран-3-ілу (одержаний, як описано у WO 2010/108059: 16 мг, 0,063 ммоль). Реакційну суміш перемішували
- 25 при кімнатній температурі протягом 1 год., потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Осад розчиняли в ТГФ (1 мл), потім додавали 2 н. NaOH (1 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=425,3$; розрах. 425,3.

Приклад 100

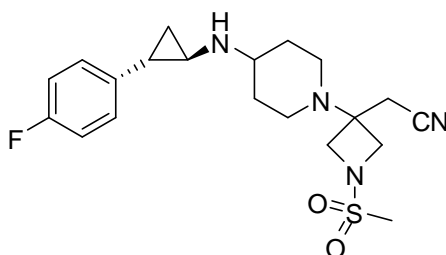
[1-[(1-метил-1Н-піразол-4-іл)сульфоніл]-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно] піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 58, замінюючи 1-метил-1H-піразол-4-сульфонілхлорид метансульфонілхлорид на Стадії 5. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{31}N_6O_2S$ (M+H)⁺: m/z=455,2; розрах. 455,2.

Приклад 101

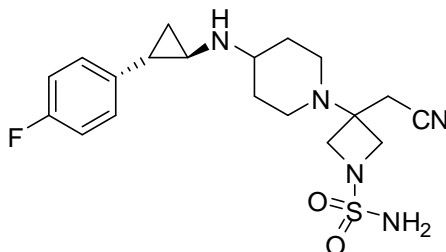
[3-(4-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 58, замінюючи (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанаміном (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін на Стадії 2. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{20}H_{28}FN_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=407,2; розрах. 407,1.

Приклад 102

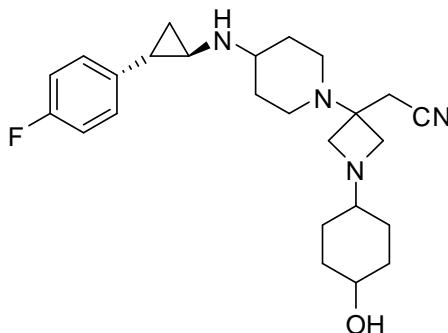
3-(ціанометил)-3-(4-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 65, замінюючи (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанаміном (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{19}H_{27}FN_5O_2S$ (M+H)⁺: m/z=408,2; розрах. 408,1.

Приклад 103

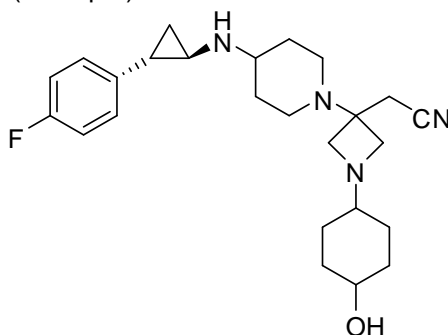
[3-(4-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(4-гідроксициклогексил)азетидин-3-іл]ацетонітрил (Ізомер 1)



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 72, замінюючи (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанаміном (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) для розділення двох ізомерів у вигляді їх відповідних солей ТФО. Ізомер один був виділений в якості Прикладу 103. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{36}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z=427,3; розрах. 427,2.

Приклад 104

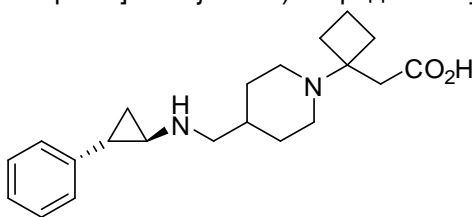
[3-(4-((1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(4-гідроксициклогексил)азетидин-3-іл]ацетонітрил (Ізомер 2)



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 72, замінюючи (1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропанаміном (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенілциклопропанамін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) для розділення двох ізомерів у вигляді їх відповідних солей ТФО. Ізомер два був виділений в якості Прикладу 104. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{36}FN_4O$ (M+H)⁺: m/z=427,3; розрах. 427,2.

Приклад 105

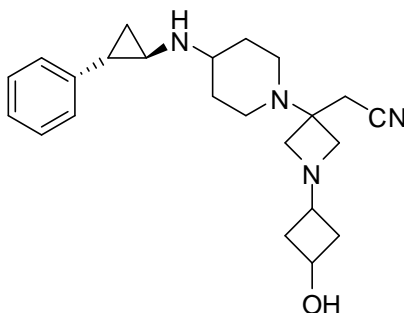
{1-[4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл]циклобутил}оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 55, замінюючи 1-вос-4-піперидинкарбоксальдегідом (Ark pharm, cat#AK-21827) трет-бутил-4-форміл-4-метилпіперидин-1-карбоксилат на Стадії 1. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{21}H_{31}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=343,2; розрах. 343,2.

Приклад 106

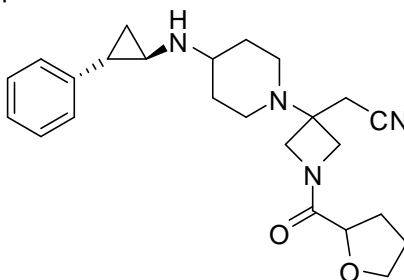
[1-(3-гідроксициклобутил)-3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл] азетидин-3-іл]ацетонітрил



До розчину N-{1-[3-(2-ціанометил)азетидин-3-іл]піперидин-4-іл}-2,2,2-трифтор-N- [(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]ацетаміду (Приклад 58, Стадія 4: 20 мг, 0,05 ммоль) в метиленхлориді (2 мл) додавали 3-оксоциклобутилбензоат (19 мг, 0,098 ммоль) і потім оцтову кислоту (8,4 мкл, 0,15 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (31 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год., потім гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 й екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували під зниженим тиском. Осад розчиняли в ацетонітрилі (1 мл), потім додавали 4 н. NaOH (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=381,3; розрах. 381,2.

Приклад 107

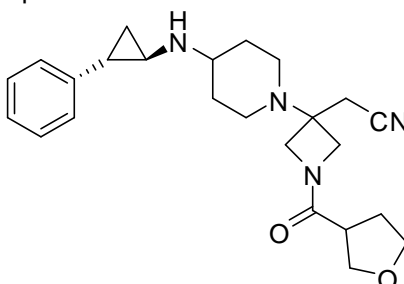
2-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-2-карбоніл)азетидин-3-іл)ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи тетрагідрофуран-2-карбоною кислотою 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,2.

Приклад 108

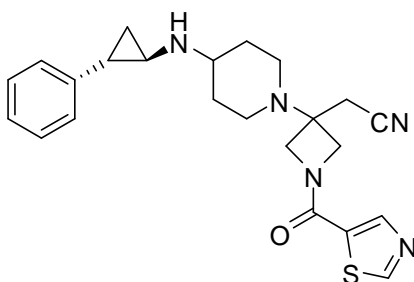
[3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи тетрагідрофуран-3-карбоною кислотою 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,3.

Приклад 109

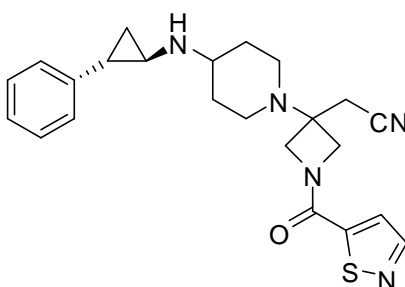
[3-(4-(((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-5-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи тiazол-5-карбоною кислотою (AstaTech, cat#69866) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=422,2; розрах. 422,2.

Приклад 110

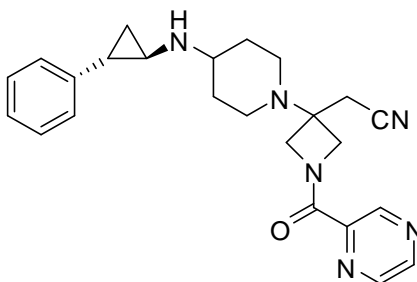
[1-(ізотіазол-5-ілкарбоніл)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи ізотіазол-5-карбоною кислотою (AstaTech, cat#62856) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=422,2; розрах. 422,2.

Приклад 111

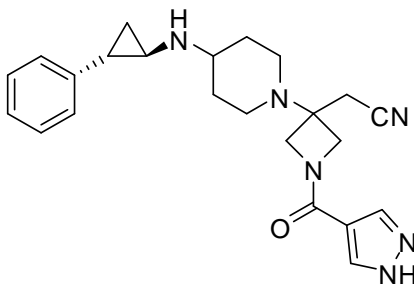
[3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(піразин-2-ілкарбоніл) азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 2-піразинкарбоною кислотою (Aldrich, cat#P56100) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z=417,2; розрах. 417,2.

Приклад 112

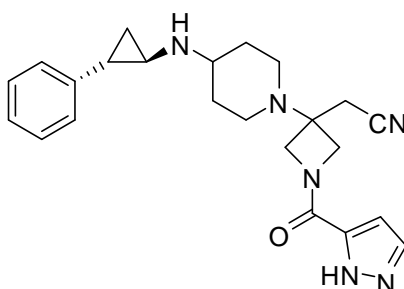
[3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл) азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 1H-піразол-4-карбоною кислотою (Ark Pharm, cat#AK-25877) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z=405,2; розрах. 405,3.

Приклад 113

{3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-(1H-піразол-5-ілкарбоніл) азетидин-3-іл}ацетонітрил



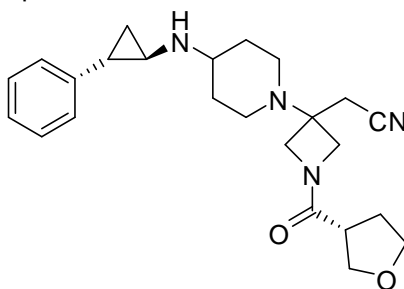
10

Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи 1H-піразол-5-карбоною кислотою (Oakwood, cat#014533) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{29}N_6O$ (M+H)⁺: m/z=405,2; розрах. 405,2.

15

Приклад 114

{3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-[(3R)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



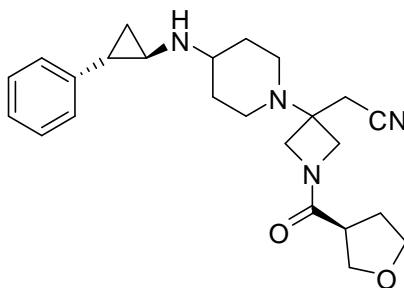
20

Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи (R)-тетрагідрофуран-3-карбоною кислотою (Aldrich, cat#712280) 1-метил-1H-піразол-4-карбоною кислотою. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,4.

25

Приклад 115

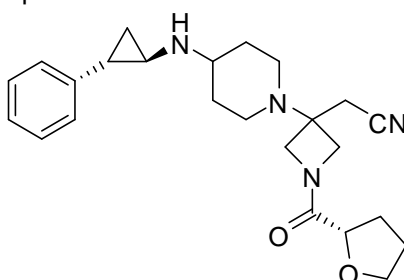
{3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-[(3S)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи (S)-тетрагідрофуран-3-карбоною кислотою (Astech, cat#66517) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,3.

Приклад 116

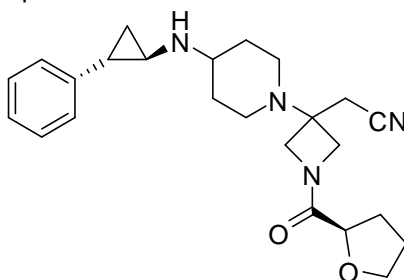
{3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл]-1-[(2S)-тетрагідрофуран-2-ілкарбоніл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи (S)-2-тетрагідрофуранкарбоною кислотою (Aldrich, cat#527890) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,3.

Приклад 117

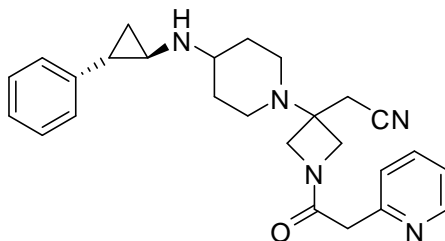
{3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл]-1-[(2R)-тетрагідрофуран-2-ілкарбоніл]азетидин-3-іл}ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи (R)-2-тетрагідрофуранкарбоною кислотою (Aldrich, cat#479292) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{33}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=409,3; розрах. 409,2.

Приклад 118

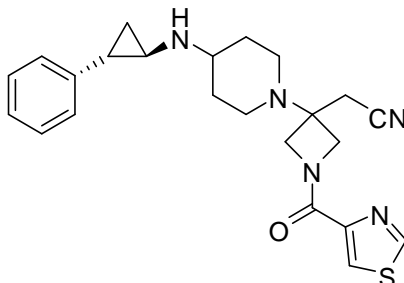
[3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл]-1-(піридин-2-ілацетил) азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи гідрохлоридом 2-піридилоцтової кислоти (Aldrich, cat#P65606) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{26}H_{32}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=430,3; розрах. 430,3.

Приклад 119

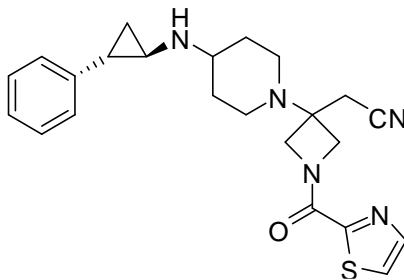
[3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-4-ілкарбоніл) азетидин-3-іл]ацетонітрил



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи тіазол-4-карбоною кислотою (Aldrich, cat#633658) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=422,2; розрах. 422,2.

Приклад 120

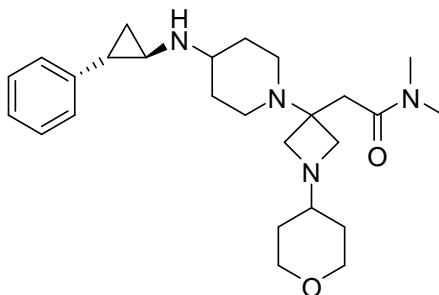
[3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-2-ілкарбоніл) азетидин-3-іл]ацетонітрил



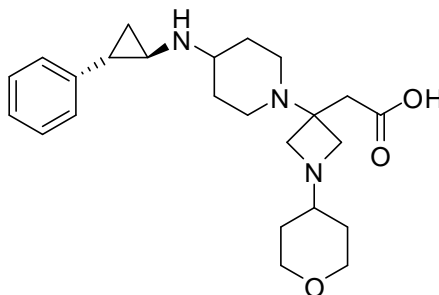
Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 80, замінюючи тіазол-2-карбоною кислотою (Ark Pharm, cat#AK-21895) 1-метил-1H-піразол-4-карбонову кислоту. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{28}N_5OS$ (M+H)⁺: m/z=422,2; розрах. 422,2.

Приклад 121

N,N-диметил-2-[3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетамід



Стадія 1: [3-(4-((1R,2S)-2-фенілциклопропіл)аміно)піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота

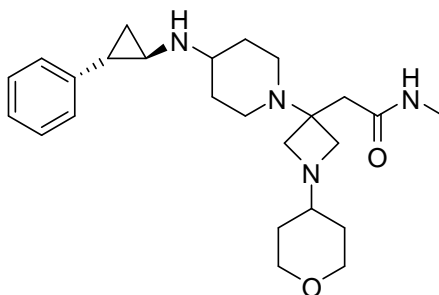


До розчину метил-(3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетату (Приклад 70, Стадія 4: 150 мг, 0,29 ммоль) в метиленхлориді (10 мл) додавали тетрагідро-4Н-піран-4-он (Aldrich, cat#198242: 100 мкл, 1 ммоль) і потім оцтову кислоту (100 мкл, 2 ммоль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., потім додавали триацетоксидборгідрид натрію (190 мг, 0,88 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили ДХМ і промивали насиченим NaHCO_3 , водою та сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Осад розчиняли в тетрагідрофурані (2 мл), після чого додавали 2,0 М гідрохлорид натрію у воді (2 мл, 4 ммоль) і потім метанол (5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розводили MeOH, фільтрували й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ (M+H)⁺: m/z=414,3; розрах. 414,3.

Стадія 2: N, N-диметил-2-[3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)азетидин-3-іл]оцтову кислоту (сіль ТФО, 20 мг) розчиняли в тетрагідрофурані (1 мл), потім додавали (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідинофосфонію гексафторфосфат (19 мг, 0,037 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (150 мкл, 0,86 ммоль) і 2,0 М диметиламін в ТГФ (80 мкл, 0,2 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., потім розводили MeOH й очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=441,3; розрах. 441,3.

Приклад 122

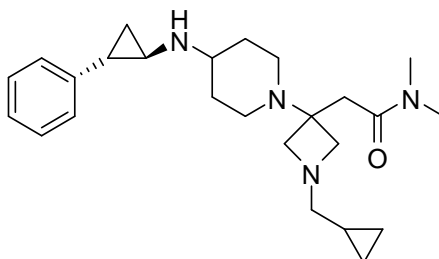
N-метил-2-[3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро- 2Н-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, замінюючи метиламіном диметиламін на Стадії 2. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$ (M+H)⁺: m/z=427,3; розрах. 427,3.

Приклад 123

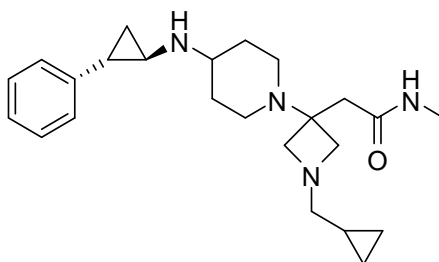
2-[1-(циклопропілметил)-3-(4-[[1-(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]-N, N-диметилацетамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, замінюючи циклопропанкарбоксальдегідом тетрагідро-4Н-піран-4-он на Стадії 1. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{25}H_{39}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=411,3; розрах. 411,4.

Приклад 124

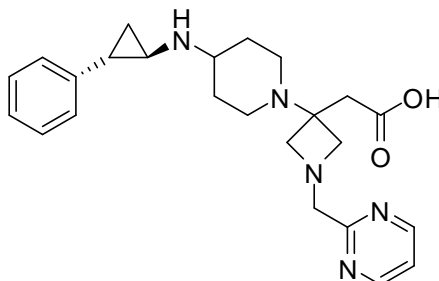
2-[1-(циклопропілметил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл] азетидин-3-іл]-N-метилацетамід



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 123, замінюючи метиламіном диметиламін. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{37}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=397,3; розрах. 397,3.

Приклад 125

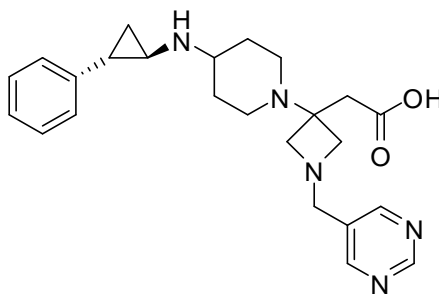
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл]-1-(піримідин-2-ілметил) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи піримідин-2-карбальдегідом (Synnovator, cat#PB00379) тетрагідро-4Н- піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (рН=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=422,3; розрах. 422,2.

Приклад 126

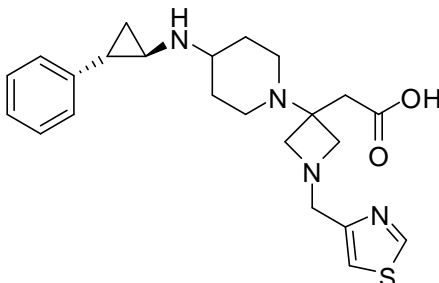
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно)піперидин-1-іл]-1-(піримідин-5-ілметил) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи піримідин-5-карбальдегідом (Matrix Scientific, cat#007321) тетрагідро-4Н-піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{24}H_{32}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=422,3; розрах. 422,2.

Приклад 127

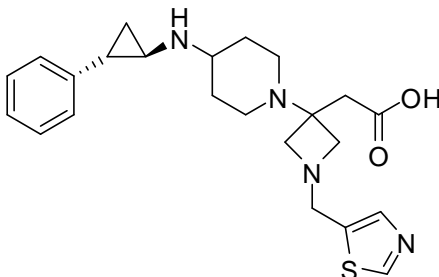
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-4-ілметил) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи тіазол-4-карбоксальдегідом (Aldrich, cat#681105) тетрагідро-4Н-піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=427,2; розрах. 427,2.

Приклад 128

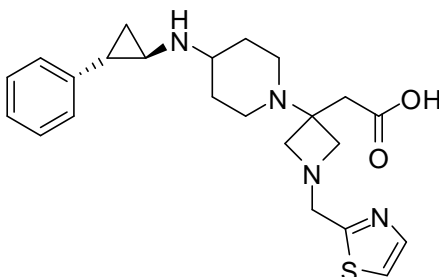
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-5-ілметил) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи тіазол-5-карбоксальдегідом (Aldrich, cat#658103) тетрагідро-4Н-піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=427,2; розрах. 427,2.

Приклад 129

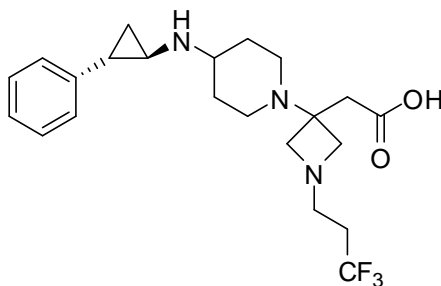
[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-2-ілметил) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи тіазол-2-карбоксальдегідом (Aldrich, cat#422460) тетрагідро-4Н-піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{23}H_{31}N_4O_2S$ (M+H)⁺: m/z=427,2; розрах. 427,2.

Приклад 130

[3-(4-[(1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно}піперидин-1-іл)-1-(3,3-трифторпропіл) азетидин-3-іл]оцтова кислота



Дану сполуку одержували згідно зі способами, що описані у Прикладі 121, Стадія 1, замінюючи 3,3,3-трифторпропаналем (Alfa Aesar, cat#H50472) тетрагідро-4Н-піран-4-он. Реакційну суміш очищували за допомогою преп. ВЕРХ (pH=2, ацетонітрил/ вода+ТФО) з одержанням необхідного продукту у вигляді солі ТФО. РХ-МС розрахована для $C_{22}H_{31}F_3N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=426,2; розрах. 426,2.

Приклад А: Біохімічний аналіз гістонової деметилази LSD1

Деметилазний аналіз LANCE LSD1/KDM1A-10 мкл 1 нМ ферменту LSD-1 (ENZO BML-SE544-0050) в аналітичному буфері (50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01 % Tween-20, 25 мМ NaCl, 5 мМ DTT) попередньо інкубували протягом 1 год., при 25 °С з 0,8 мкл сполуки/ДМСО, точково розміщених в чорних 384-ямкових полістирольних планшетах. Реакції починали шляхом додавання 10 мкл аналітичного буфера, що містить 0,4 мкМ міченого біотином білкового субстрату гістону H3 (Biotin-labeled Histone H3 peptide substrate): ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355), і інкубували протягом 1 год., при 25 °С. Реакції зупиняли шляхом додавання 10 мкл детектуючого буфера 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100), збагаченого 1,5 нМ антитілом Eu-anti-unmodified H3K4 (PerkinElmer TRF0404) і 225 нМ ультра-стрептавідином LANCE (PerkinElmer TRF102), а також 0,9 мМ Транілципромін-НCl (Millipore 616431). Після зупинки реакцій планшети інкубували протягом 30 хвилин і зчитували за допомогою планшет-рідера PHERAstar FS (BMG Labtech). Сполуки зі значеннями IC₅₀ 1 мкМ або менше вважали активними. Значення IC₅₀ для прикладів сполук наведені в Таблиці 1 (+ відноситься до IC₅₀ ≤ 100 нМ; ++ відноситься до IC₅₀ > 100 нМ і ≤ 500 нМ).

Таблиця 1

| Приклад № | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------|-----------------------|
| 1 | + |
| 2 | + |
| 3 | + |
| 4 | + |
| 5 | + |
| 6 | + |
| 7 | + |
| 8 | + |
| 9 | + |
| 10 | + |
| 11 | ++ |
| 12 | + |
| 13 | + |
| 14 | + |
| 15 | + |
| 16 | + |
| 17 | + |
| 18 | + |
| 19 | + |
| 20 | + |
| 21 | + |
| 22 | + |
| 23 | + |
| 24 | + |
| 25 | + |
| 26 | + |

Таблиця 1

| Приклад № | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------|-----------------------|
| 27 | + |
| 28 | + |
| 29 | + |
| 30 | + |
| 31 | ++ |
| 32 | + |
| 33 | + |
| 34 | + |
| 35 | + |
| 36 | + |
| 37 | + |
| 38 | + |
| 39 | + |
| 40 | + |
| 41 | + |
| 42 | + |
| 43 | + |
| 44 | + |
| 45 | + |
| 46 | + |
| 47 | + |
| 48 | + |
| 49 | + |
| 50 | + |
| 51 | + |
| 52 | + |
| 53 | + |
| 54 | + |
| 55 | + |
| 56 | + |
| 57 | + |
| 58 | + |
| 59 | + |
| 60 | + |
| 61 | + |
| 62 | + |
| 63 | + |
| 64 | + |
| 65 | + |
| 66 | + |
| 67 | + |
| 68 | + |
| 69 | + |
| 70 | + |
| 71 | + |
| 72 | + |
| 73 | + |
| 74 | + |
| 75 | + |
| 76 | + |
| 77 | + |
| 78 | + |
| 79 | + |
| 80 | + |
| 81 | + |

Таблиця 1

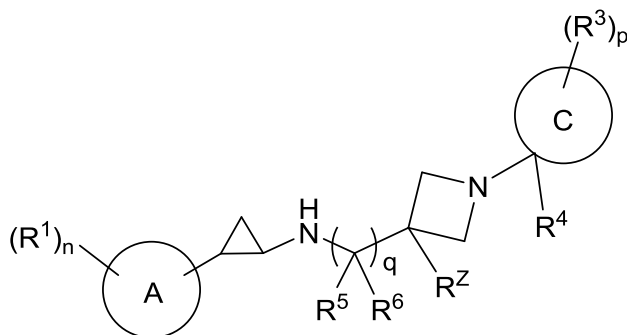
| Приклад № | IC ₅₀ (нМ) |
|-----------|-----------------------|
| 82 | + |
| 83 | + |
| 84 | + |
| 85 | + |
| 86 | + |
| 87 | + |
| 88 | + |
| 89 | + |
| 90 | + |
| 91 | + |
| 92 | + |
| 93 | + |
| 94 | + |
| 95 | + |
| 96 | + |
| 97 | + |
| 98 | + |
| 99 | + |
| 100 | + |
| 101 | + |
| 102 | + |
| 103 | + |
| 104 | + |
| 105 | + |
| 106 | + |
| 107 | + |
| 108 | + |
| 109 | + |
| 110 | + |
| 111 | + |
| 112 | + |
| 113 | + |
| 114 | + |
| 115 | + |
| 116 | + |
| 117 | + |
| 118 | + |
| 119 | + |
| 120 | + |
| 121 | + |
| 122 | + |
| 123 | + |
| 124 | + |
| 125 | + |
| 126 | + |
| 127 | + |
| 128 | + |
| 129 | + |
| 130 | + |

Різні модифікації даного винаходу, окрім описаних у даній заявці, будуть очевидні фахівцям у даній області з наведеного вище опису. Передбачається також, що подібні модифікації підпадають під об'єм охорони прикладеної формули винаходу. Кожне посилання, включаючи всі патенти, патентні заявки і публікації, наведено в даній заявці, включено в даний опис за допомогою посилання у повному об'ємі.

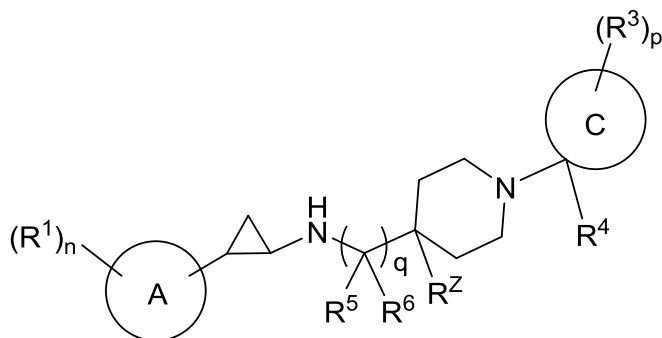
р дорівнює 0 або 1; і

q дорівнює 0 або 1.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має формулу:

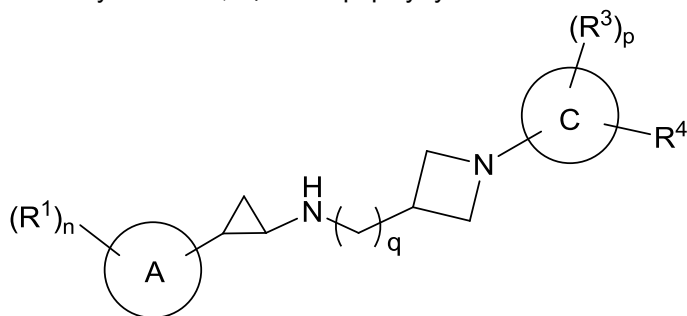


3. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка має формулу:

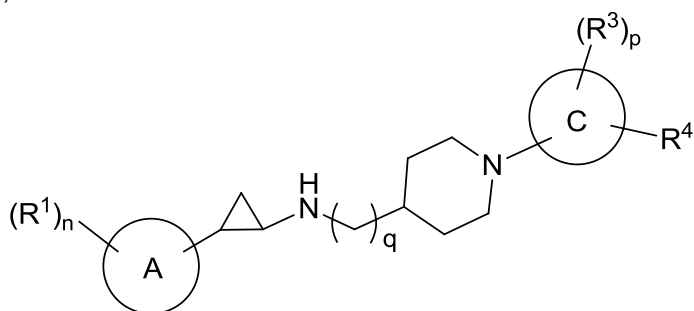


5

4. Сполука за п. 1, що має формулу Va або Vb:



, Va



10

, Vb

або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій q дорівнює 0.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій q дорівнює 1.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій n дорівнює 0.

15

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій n дорівнює 1.

9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R¹ являє собою F.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кільце C являє собою азетидиніл або піперидиніл.

11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кільце С являє собою азетидиніл.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кільце С являє собою піперидиніл.
- 5 13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^4 являє собою C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений CN, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ або $C(O)OR^{a3}$.
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-12 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^4 являє собою $-CH_2-CN$, $-CH_2-C(=O)OH$, $-CH_2-C(=O)NH(CH_3)$, $-CH_2-C(=O)N(CH_3)_2$ або $-CH_2CH_2OH$.
- 10 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, C_{3-10} циклоалкілу, 4-10-членного гетероциклоалкілу, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил, 5-10-членний гетероарил, C_{3-10} циклоалкіл і 4-10-членний гетероциклоалкіл необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.
- 15 16. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.
- 20 17. Сполука за будь-яким із пп. 1-14 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій кожний R^3 незалежно вибраний з C_{1-6} алкілу, C_{6-10} арилу, 5-10-членного гетероарилу, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$ і $S(O)_2R^{b2}$, де кожний зазначений C_{1-6} алкіл, C_{6-10} арил і 5-10-членний гетероарил необов'язково заміщений 1, 2, 3 або 4 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} ціаноалкілу, CN, NO_2 , OR^{a2} , SR^{a2} , $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$ і $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$.
- 25 18. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^Z являє собою C_{1-4} алкіл.
- 30 19. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^Z являє собою C_{1-4} алкіл, заміщений метокси.
20. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^Z являє собою C_{6-10} арил- C_{1-4} алкіл-, заміщений фтором.
21. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^Z являє собою H, метил, метоксиметил або 4-фторфенілметил.
- 40 22. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 і 5-17 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^Z являє собою H.
23. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій r дорівнює 0.
24. Сполука за будь-яким із пп. 1-22 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій r дорівнює 1.
- 45 25. Сполука за будь-яким із пп. 1-24 або її фармацевтично прийнятна сіль, що має транс-конфігурацію в частині дизаміщеної циклопропільної групи, показаної у п. 1.
26. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук:
- (1-метил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- (3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- 50 (1-бензил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- 3-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)пропанова кислота;
- (1-ацетил-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- (1-бензоїл-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- 55 метил-3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-карбоксилат;
- (1-(метилсульфоніл)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-3-іл)ацетонітрил;
- 2-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)нікотинонітрил;
- 60

- 3-ціано-4-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)бензойна кислота;
2-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)бензонітрил;
5 4-(3-(ціанометил)-3-{4-[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]піперидин-1-іл}азетидин-1-іл)бензонітрил;
(1'-(етилсульфоніл)-3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}-1,3'-біазетидин-3'-іл)ацетонітрил;
[4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
10 [1-метил-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
[1-ацетил-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
[1-(4-фторбензоїл)-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
15 [1-(метилсульфоніл)-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
[4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)-1-(фенілсульфоніл)піперидин-4-іл]ацетонітрил;
20 етил-4-(ціанометил)-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксилат;
4-(ціанометил)-N,N-диметил-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід;
4-(ціанометил)-N-ізопропіл-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід;
25 4-(ціанометил)-N-(4-фторфеніл)-4-(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}азетидин-1-іл)піперидин-1-карбоксамід;
(3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}-1,3'-біазетидин-3'-іл)ацетонітрил;
4-(3'-(ціанометил)-3-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}-1,3'-біазетидин-1'-іл)-2,5-дифтор-
30 N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилетил]бензамід;
[1-(етилсульфоніл)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
[3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
2-[3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]нікотинонітрил;
35 4-[3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]-2,5-дифтор-N-ізопропілбензамід;
[3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)-1-[3-(трифторметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
40 [3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)-1-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
2-хлор-6-[3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бензонітрил;
2-[3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бензонітрил;
45 4-[3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]бензонітрил;
метил-3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат;
50 3-(ціанометил)-N-(2,4-дифторфеніл)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід;
N-(3-хлор-2-фторфеніл)-3-(ціанометил)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід;
[1-(3,5-дифторбензоїл)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
55 [1-бензоїл-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
[1-(2-фторбензоїл)-3-(4-{[(транс-2-фенілциклопропіл)аміно]метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;

- [1-(3-фторбензоїл)-3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-(4-фторбензоїл)-3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 5 [1-метил-3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіл)аміно}метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
N-метил-2-(3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіламіно)метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетамід і
N,N-диметил-2-(3-(4-{{(транс-2-фенілциклопропіламіно)метил}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл)ацетамід
 10 або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук.
 27. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук:
 [1-(метилсульфоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 15 [1-метил-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-{{(1*S*,2*R*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-(етилсульфоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 20 3-(ціанометил)-*N,N*-диметил-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід;
 3-(ціанометил)-*N*-метил-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід;
 3-(ціанометил)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід;
 25 [1-метил-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 [1-етил-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]-*N,N*-диметилацетамід;
 2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]-*N*-метилацетамід
 30 або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук.
 28. Сполука за п. 1, вибрана з наступних сполук:
 [1-(1-метил-1*H*-піразол-4-іл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 35 [1-(2-гідроксіетил)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-(3-гідроксициклобутил)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 40 [1-(ізотіазол-5-ілкарбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-(морфолін-4-ілкарбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 45 [1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-((1-гідроксициклопентил)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-((1-гідроксициклопропіл)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 50 [1-((1-метил-1*H*-піразол-4-іл)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-((1-метил-1*H*-піразол-4-іл)сульфоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 55 [1-((1-метил-1*H*-піразол-5-іл)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-((3-гідроксіазетидин-1-іл)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 60 [1-((4-гідроксіпіперидин-1-іл)карбоніл)-3-(4-{{(1*R*,2*S*)-2-фенілциклопропіл}аміно}піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;

- [1-[(4-метоксипіперидин-1-іл)карбоніл]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [1-[(цис-4-гідроксициклогексил)карбоніл]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 5 [1-[(транс-4-гідроксициклогексил)карбоніл]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(4-гідроксициклогексил)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(метилсульфоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 10 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-5-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1H-піразол-4-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(піразин-2-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 15 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-3-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 20 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 2-(3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідрофуран-2-карбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 25 2-(3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл)-N,N-диметилацетамід;
 2-[1-(етилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]етанол;
 2-[1-(метилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]етанол;
 30 2-[3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]ацетамід;
 2-[3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-іл]-N-метилацетамід;
 35 3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід;
 3-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-N,N-диметил-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід;
 метил-3-[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат;
 40 метил-3-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат;
 N,N-диметил-2-(1-(метилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетамід;
 45 N,N-диметил-3-[2-(метиламіно)-2-оксоетил]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксамід;
 N-метил-2-[1-(метилсульфоніл)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетамід;
 тетрагідрофуран-3-іл-3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-карбоксилат;
 50 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1H-піразол-5-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 {3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(3R)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 55 {3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(3S)-тетрагідрофуран-3-ілкарбоніл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 {3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(2S)-тетрагідрофуран-2-ілкарбоніл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 {3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(2R)-тетрагідрофуран-2-ілкарбоніл]азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 60

- [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(піридин-2-ілацетил)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-4-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 5 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-2-ілкарбоніл)азетидин-3-іл]ацетонітрил;
 N,N-диметил-2-[3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетамід;
 N-метил-2-[3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)азетидин-3-іл]ацетамід;
 10 2-[1-(циклопропілметил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]-N,N-диметилацетамід;
 2-[1-(циклопропілметил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]-N-метилацетамід;
 15 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(піримідин-2-ілметил)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(піримідин-5-ілметил)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-4-ілметил)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 20 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-5-ілметил)азетидин-3-іл]оцтова кислота;
 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)азетидин-3-іл]оцтова кислота і
 25 [3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)-1-(3,3,3-трифторпропіл)азетидин-3-іл]оцтова кислота
 або фармацевтично прийнятна сіль будь-якої з перерахованих вище сполук.
 29. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід, або її фармацевтично
 30 прийнятна сіль.
 30. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід.
 31. Сполука за п. 1, яка являє собою [1-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил, або її фармацевтично
 35 прийнятна сіль.
 32. Сполука за п. 1, яка являє собою [1-[(1-метил-1H-піразол-4-іл)карбоніл]-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-3-іл]ацетонітрил.
 33. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-N,N-диметил-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід, або її фармацевтично
 40 прийнятна сіль.
 34. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-N,N-диметил-3-(4-[[1R,2S)-2-фенілциклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід.
 35. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід, або її фармацевтично
 45 прийнятна сіль.
 36. Сполука за п. 1, яка являє собою 3-(ціанометил)-3-(4-[[1R,2S)-2-(4-фторфеніл)циклопропіл]аміно]піперидин-1-іл)азетидин-1-сульфонамід.
 37. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 29 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 50 38. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 30 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 39. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 31 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 40. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 32 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 55 41. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 33 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
 42. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 34 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.

43. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 35 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
44. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за п. 36 і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
- 5 45. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким із пп. 1-28 або її фармацевтично прийнятну сіль і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій.
46. Спосіб лікування захворювання, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятної солі, де зазначене захворювання являє собою ракове захворювання.
- 10 47. Спосіб за п. 46, який **відрізняється** тим, що зазначене ракове захворювання являє собою гематологічне ракове захворювання.
48. Спосіб за п. 47, де зазначене гематологічне ракове захворювання вибране з гострого лімфобластного лейкозу (ALL), гострого мієлобластного лейкозу (AML), гострого промієлоцитарного лейкозу (APL), хронічного лімфолейкозу (CLL), хронічного мієлолейкозу (CML), дифузної В-великоклітинної лімфоми (DLBCL), лімфоми з клітин мантиї, неходжкінської лімфоми, лімфоми Ходжкіна, первинного мієлофіброзу (PMF), справжньої поліцитемії (PV), есенційної тромбоцитемії (ET), мієлодиспластичного синдрому (MDS) або множинної мієломи.
- 15 49. Спосіб за п. 47, де гематологічне ракове захворювання являє собою рецидивну або таку, що важко піддається лікуванню, неходжкінську лімфому або рецидивну фолікулярну неходжкінську лімфому.
- 20 50. Спосіб за п. 47, де гематологічне ракове захворювання являє собою гострий мієлобластний лейкоз.
51. Спосіб за п. 47, де гематологічне ракове захворювання являє собою мієлодиспластичний синдром.
- 25 52. Спосіб за п. 47, де гематологічне ракове захворювання являє собою первинний мієлофіброз.
53. Спосіб за п. 46, де зазначене ракове захворювання являє собою саркому, рак легені, рак шлунково-кишкового тракту, рак сечостатевої системи, рак печінки, рак кісток, рак нервової системи, гінекологічний рак або рак шкіри.
- 30 54. Спосіб за п. 46, де ракове захворювання являє собою рак легені.
55. Спосіб за п. 46, де ракове захворювання являє собою недрібноклітинний рак легені, бронхогенну карциному, альвеолярну карциному, аденому бронха, хондроматозну гамартому або мезотеліому.
56. Спосіб за п. 46, де ракове захворювання являє собою недиференційований дрібноклітинний рак легені.
- 35 57. Спосіб за п. 46, де ракове захворювання являє собою саркому Юїнга.
58. Спосіб лікування захворювання, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким із пп. 1-36 або її фармацевтично прийнятної солі, де зазначене захворювання являє собою вірусне захворювання або бета-глобінопатію.
- 40 59. Спосіб за п. 58, де бета-глобінопатія являє собою серпоподібноклітинну анемію.