

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039196**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.16

(21) Номер заявки
201691620

(22) Дата подачи заявки
2015.02.12

(51) Int. Cl. *C07D 401/06* (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/4468 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)

(54) ЦИКЛОПРОПИЛАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LSD1

(31) 61/939,488; 62/061,283

(32) 2014.02.13; 2014.10.08

(33) US

(43) 2016.11.30

(86) PCT/US2015/015706

(87) WO 2015/123465 2015.08.20

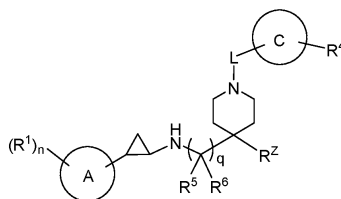
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНСАЙТ КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:
**У Лянсин, Хэ Чуньхун, Цянь Дин-
Цюань, Шэнь Бо, Ван Сяочжао,
Яо Вэньцин, Чжан Фэнлэй, Кортер
Джозл Р. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2012135113
EP-A1-2743256
WO-A1-2005025558
WO-A1-2012013728

(57) Изобретение относится к производным циклопропиламина следующей формулы, которые представляют собой ингибиторы LSD1, подходящие для применения в лечении заболеваний, таких как раковые заболевания.

**B1****039196****039196****B1**

Область техники

Изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые селективно модулируют деметилазу, и к их применению. В конкретных вариантах реализации рассмотрены соединения и заболевания, являющиеся показателями для их применения, поддающиеся лечению путем модуляции лизинспецифичной деметилазы-1 (LSD1).

Уровень техники

Эпигенетические изменения могут оказывать влияние на генетическое разнообразие, но при нарушении регуляции также могут способствовать развитию различных заболеваний (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). В недавних углубленных исследованиях геномики рака было обнаружено, что многие эпигенетические регуляторные гены часто подвержены мутациям или их собственная экспрессия является ненормальной при многих видах рака. (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). Это позволяет предположить, что эпигенетические регуляторы выполняют функции определяющих факторов рака или допускают развитие онкогенеза или прогрессирование заболевания. Следовательно, deregулированные эпигенетические регуляторы представляют собой перспективные терапевтические мишени.

Одним из конкретных ферментов, который связан с болезнями человека, является лизинспецифичная деметилаза-1 (LSD1) - первая открытая гистоновая деметилаза (Shi, Y., et al., Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell*, 2004. 119(7): p. 941-53). Она состоит из трех крупных доменов: N-концевого SWIRM, который функционирует при взаимодействии с нуклеосомами, башенный домен, который участвуют в белок-белковом взаимодействии, например, транскрипционный корепрессор, корепрессор транскрипционного фактора, подавляющего экспрессию RE1 (CoREST), и на-конец C-концевой каталитический домен, последовательность и структура которого гомологична флави-надениндинуклеотид (ФАД)-зависимым моноаминоксидазам (т.е. MAO-A и 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 USA*, 2006. 103(38) : p. 13956-61). Также LSD1 в некоторой степени гомологичен другой лизинспецифичной деметилазе (LSD2) (Karytinis, A., et al., A novel mammalian flavin-dependent histone demethylase. *J Biol Chem*, 2009. 284(26): p. 17775-82). Несмотря на то, что биохимический механизм действия сохраняется в двух этих изоформах, считается, что различается специфичность субстрата с относительно небольшим совпадением. Ферментные реакции LSD1 и LSD2 зависят от окислительно-восстановительного процесса ФАД, и предполагается, что необходимость наличия протонированного атома азота в метилированном лизине ограничивает активность LSD1/2 до моно- и диметилированных в положении 4 или 9 гистона 3 (H3K4 или H3K9). Такие механизмы делают LSD1/2 отличными от других семейств гистоновых деметилаз (т.е. семейства, содержащего домен Jumonji), которые могут деметилировать моно-, ди- и триметилированные лизины посредством реакций, зависимых от альфа-кетоглутарата (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; Mossammarast, N. and Y. Shi, Reversal of histone methylation: biochemical and molecular mechanisms of histone demethylases. *Annu Rev Biochem*, 2010. 79: p. 155-79).

Метилированные гистоновые метки на H3K4 и H3K9 в целом связаны с активацией и подавлением транскрипции соответственно. Сообщается, что в качестве части комплексов корепрессоров (например, CoREST) LSD1 деметилирует H3K4 и подавляет транскрипцию, в то время как LSD1 в комплексе с ядерным гормональным рецептором (например, рецептором андрогена) может деметилировать H3K9 для активации экспрессии генов (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 co-activators 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). Это позволяет предположить, что субстратная специфичность LSD1 может определяться ассоциированными факторами, таким образом регулируя альтернативную экспрессию генов контекстно-зависимым образом. Кроме гистоновых белков, LSD1 может деметилировать негистоновые белки. Они включают 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 USA*, 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) и таргетную субъединицу 1 миозинфосфатазы (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. 655-60). Списки негистоновых субстратов увеличиваются по мере технического прогресса в области исследований функциональной протеомики. Это позволяет предположить, что помимо регуляции реконструкции хроматина LSD1 играет дополнительную роль в онкогенезе. LSD1 также ассоциируется с другими эпигенетическими регуляторами, такими как 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) и гистондеацетилазные (HDACs) комплексы (Hakimi, M.A., et al., A core-BRAF35 complex containing histone deacetylase mediates repression of neuronal-specific genes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 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 USA*, 2001. 98(4): p. 1454-8). Такие ассоциации увеличивают активность DNMT или HDAC. Таким образом, ингибиторы LSD1 могут усилить действие ингибиторов HDAC или DNMT. И действительно, преклинические исследования уже продемонстрировали такой потенциал (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).

Сообщается, что LSD1 участвует в различных биологических процессах, включая клеточную пролиферацию, эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП) и биологию стволовых клеток (как эмбриональных стволовых клеток, так и раковых стволовых клеток) или самообновление и клеточную трансформацию соматических клеток (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). В частности, раковые стволовые клетки или клетки, инициирующие рак, обладают некоторыми свойствами плюрипотентных стволовых клеток, которые способствуют гетерогенности раковых клеток. Такая особенность может делать раковые клетки более резистентными к стандартным видам терапии, таким как химиотерапия или лучевая терапия, и они могут затем вызывать рецидивы после лечения (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). Сообщается, что в ряде раковых заболеваний LSD1 сохраняла недифференцированный инициирующий опухоли фенотип или фенотип раковых стволовых клеток (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). Острые миелолейкозы (AML) являются примером неопластических клеток, которые сохраняют часть своего менее дифференцированного фенотипа, сходного со стволовыми клетками, или потенциала лейкозных стволовых клеток (LSC). Анализ клеток AML, включающий наборы для генной экспрессии и секвенирование нового поколения с иммунопреципитацией хроматина (ChIP-Seq), показал, что LSD1 может регулировать субпопуляцию генов, вовлеченных во множество онкогенных программ, для поддержания 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). Полученные данные позволяют предположить потенциальную терапевтическую пользу ингибиторов LSD1, воздействующих на раковые заболевания, обладающие свойствами стволовых клеток, такие как AML.

Сверхэкспрессию LSD1 часто наблюдают при многих видах рака, включая рак мочевого пузыря, немелкоклеточный рак легкого, карциномы молочной железы, рак яичника, глиому, колоректальный рак, саркому, включая хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому и рабдомиосаркому, нейробластому, рак предстательной железы, плоскоклеточную карциному пищевода и папиллярную карциному щитовидной железы. Примечательно, что в исследованиях было обнаружено, что сверхэкспрессия LSD1 была в значительной степени связана с клинически агрессивными видами рака, например, рецидивирующим раком предстательной железы, немелкоклеточным раком легкого, глиомой, раком молочной железы, раком толстой кишки, раком яичника, плоскоклеточной карциномой пищевода и нейробластомой. В указанных исследованиях нокдаун экспрессии LSD1 или лечение низкомолекулярными ингибиторами LSD1 приводили к уменьшению пролиферации раковых клеток и/или индукции апоптоза. См., например, 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, Swing'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.

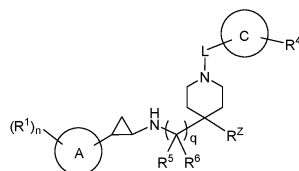
Недавно было сообщено об индуцировании экспрессии CD8 6 путем ингибирования активности LSD1 (Lynch, J.T., et al., CD86 expression as a surrogate cellular biomarker for pharmacological inhibition of the histone demethylase lysine-specific demethylase 1. *Anal Biochem*, 2013. 442(1): p. 104-6). Экспрессия CD86 является маркером созревания дендритных клеток (ДК), которые вовлечены в противоопухолевый иммунный ответ. Примечательно, что CD86 выполняет функцию костимулирующего фактора для активации пролиферации Т-клеток (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). Кроме участия в раковых заболеваниях, активность LSD1 также связана с патогенезом вирусов. В частности, активность LSD1 по всей видимости связана с репликацией вирусов и экспрессией генов вирусов. Например, LSD1 выполняет функцию ко-активатора для запуска генной экспрессии из немедленно-ранних генов различных типов вируса герпеса, включая вирус простого герпеса (ВПГ), вирус ветряной оспы (ВВО) и β -герпесвирусный цитомегаловирус человека (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 demethylases to epigenetically control herpesvirus infection ahistonend 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). В этих аспектах ингибитор LSD1 продемонстрировал противовирусную активность путем блокировки репликации вируса и изменения связанной с вирусом экспрессии генов.

Недавние исследования также показали, что ингибирование LSD1 путем генной деплеции либо фармакологического вмешательства увеличивало экспрессию гена эмбрионального глобина в эритроидных клетках (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 USA*, 2013. 110(16): p. 6518-23). Индуцирование гена эмбрионального глобина будет иметь потенциальную терапевтическую пользу для заболеваний β -глобинопатий, включая β -талассемию и серповидно-клеточную анемию, при которых нарушена выработка нормального β -глобина, компонента зрелого гемоглобина (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). Более того, ингибирование LSD1 может усилить действие других применяемых в клинической практике лекарственных средств, таких как гидроксимочевина и азацитидин. Такие агенты могут действовать, по крайней мере отчасти, путем увеличения экспрессии гена γ -глобина посредством различных механизмов.

Таким образом, LSD1 играет роль в развитии опухолей путем изменения эпигенетических меток на гистонах и негистоновых белках. Накопленные данные подтвердили предположение, что генетическая деплеция или фармакологическое воздействие в отношении LSD1 нормализует измененную экспрессию генов, индуцируя таким образом программы дифференциации в зрелые типы клеток, уменьшая пролиферацию клеток и стимулируя апоптоз в раковых клетках. Следовательно, ингибиторы LSD1 сами по себе или в комбинации с признанными лекарственными средствами будут эффективны для лечения заболеваний, связанных с активностью LSD1.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы



или его фармацевтически приемлемой соли, где структурные составляющие переменные определены в настоящей заявке.

Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение указанной выше формулы или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования LSD1, включающему приведение LSD1 *in vitro* в контакт с соединением указанной выше формулы или его фармацевтически приемлемой соли.

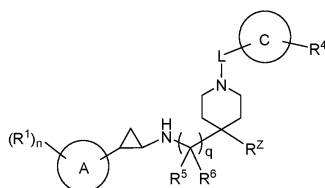
Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования LSD1, включающему приведение LSD1 *in vitro* в контакт с фармацевтической композицией.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения ракового заболевания, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения указанной выше формулы или его фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения ракового заболевания, включающему введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены, в частности, ингибирующие LSD1 соединения, такие как соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой фенил;

кольцо C представляет собой циклобутил или цикlopентил;

L представляет собой C₁₋₄ алкилен;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила и -O-(C₁₋₆ алкила);

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой H, CN или C₁₋₄ алкил;

R^z представляет собой C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкил- или (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, где каждый C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкил- или (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ цианоалкила и C(O)NH(C₁₋₆ алкил);

R⁴ представляет собой COOH или COO(C₁₋₆ алкил);

каждый 5-6-членный гетероарил содержит углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

n равен 0, 1 или 2; и

q равен 1.

В некоторых вариантах реализации n равен 0.

В некоторых вариантах реализации n равен 1.

В некоторых вариантах реализации n равен 2.

В некоторых вариантах реализации каждый R¹ независимо выбран из галогена и -O-(C₁₋₆ алкил).

В некоторых вариантах реализации каждый R¹ независимо выбран из F и метокси.

В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации R⁶ выбран из H и C₁₋₄ алкила.

В некоторых вариантах реализации R⁶ представляет собой метил.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой (CH₂)_r-, причем r равен 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах реализации L представляет собой -CH₂-.

В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой цикlopентил.

В некоторых вариантах реализации кольцо C представляет собой циклобутил.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой C₁₋₄ алкил.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой фенил-C₁₋₄ алкил-, замещенный фтором или цианометил.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный метокси или CN.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, замещенный метокси или F.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой цианометил.

В некоторых вариантах реализации R^z представляет собой метоксиметил.

В некоторых вариантах реализации соединение имеет трансконфигурацию в части дизамещенной

циклопропильной группы, показанной в указанной выше формуле.

Следует принимать во внимание, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые в целях обеспечения ясности описаны в контексте отдельных вариантов реализации, также могут быть приведены в комбинации в одном варианте реализации настоящего изобретения. И наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта реализации, также могут быть приведены раздельно или в любой подходящей субкомбинации.

Предполагается, что плавающая связь, пересекающая кольцевой фрагмент в любой структуре или формуле, изображенной в настоящей заявке, показывает, если не указано иное, что такая связь может быть присоединена к любому образующему кольцо атому кольцевого фрагмента.

В контексте настоящей заявки фраза "необязательно замещенный" означает незамещенный или замещенный. В контексте настоящей заявки термин "замещенный" означает, что атом водорода удален и замещен заместителем. Следует понимать, что замещение при конкретном атоме ограничено валентностью. В определениях термин " C_{i-j} " обозначает диапазон, который включает концевые значения, причем i и j являются целыми числами и обозначают число атомов углерода. Примеры включают C_{1-4} , C_{1-6} и подобные.

Термин "z-членный" (где z является целым числом) обычно описывает число образующих кольцо атомов во фрагменте, где число образующих кольцо атомов равно z . Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пирозолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца, и 1, 2, 3, 4-тетрагидронафталин представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

Термин "углерод" относится к одному или более атомам углерода.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может иметь прямую или разветвленную цепь, содержащей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода или от 1 до 4 атомов углерода, или от 1 до 3 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, без ограничения, такие химические группы, как метил, этил, n -пропил, изопропил, n -бутил, втор-бутил и трет-бутил.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкилен", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной связывающей (например, бивалентной) углеводородной группе, которая может иметь прямую или разветвленную цепь, содержащей от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная алкиленовая группа содержит от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, без ограничения, такие химические группы, как метилен, этилен, 1,1-этилен, 1,2-этилен, 1,3-пропилен, 1,2-пропилен, 1,1-пропилен, изопропилен и подобные.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} алкокси", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -O-алкил, где указанная алкильная группа содержит от i до j атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси и пропокси (например, n -пропокси и изопропокси). В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 3 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки " C_{i-j} алкенил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к ненасыщенной углеводородной группе, содержащей одну или более двойных углерод-углеродных связей и от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанный алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, этенил, n -пропенил, изопропенил, n -бутенил, втор-бутенил и подобные.

В контексте настоящей заявки термин "амино", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы $-NH_2$.

В контексте настоящей заявки термин "арил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, содержащему 2 конденсированных кольца) ароматическому углеводороду, такому как, без ограничения, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил и подобные. В некоторых вариантах реализации арил представляет собой C_{6-10} арил. В некоторых вариантах реализации указанная арильная группа представляет собой нафталиновое кольцо или фенильное кольцо. В некоторых вариантах реализации указанная арильная группа представляет собой фенил.

В контексте настоящей заявки термин "карбонил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе $-C(O)-$.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} цианоалкил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, замещенной группой CN.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} циклоалкил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому циклическому углеводородному фрагменту, содержащему от i до j атомов углерода, образующих кольцо, который может необязательно содержать одну или более алкениленовых групп в качестве части кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных коль-

ца) системы колец. Также в определение циклоалкила включены фрагменты, содержащие одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. содержащих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо-производные циклопентана, циклопентена, циклогексана и подобные. Одно или более образующих кольцо атомов углерода циклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильных связей. В некоторых вариантах реализации циклоалкил представляет собой C_{3-10} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил или C_{5-6} циклоалкил. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и подобные. Дополнительные примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

В контексте настоящей заявки термин "галоген", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к атому галогена, выбранному из F, Cl, I или Br. В некоторых вариантах реализации "галоген" относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах реализации указанный галогеновый заместитель представляет собой F.

В контексте настоящей заявки термин " C_{i-j} галогеналкил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к алкильной группе, содержащей от одного до $2s+1$ атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными, где "s" представляет собой число атомов углерода в алкильной группе, причем алкильная группа содержит от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная галогеналкильная группа является только фторированной. В некоторых вариантах реализации указанная галогеналкильная группа представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил. В некоторых вариантах реализации указанная галогеналкильная группа представляет собой трифторметил. В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки термин "гетероарил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому (например, содержащему 2, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому гетероциклическому фрагменту, содержащему в качестве членов кольца один или более гетероатомов, выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации гетероарильная группа содержит в качестве членов кольца 1, 2, 3 или 4 гетероатома. В некоторых вариантах реализации указанная гетероарильная группа содержит в качестве членов кольца 1, 2 или 3 гетероатома. В указанная гетероарильная группа содержит в качестве членов кольца 1 или 2 гетероатома. В некоторых вариантах реализации указанная гетероарильная группа содержит в качестве члена кольца 1 гетероатом. В некоторых вариантах реализации указанная гетероарильная группа является 5-10-членной или 5-6-членной. В некоторых вариантах реализации указанная гетероарильная группа является 5-членной. В некоторых вариантах реализации указанная гетероарильная группа является 6-членной. Когда указанная гетероарильная группа содержит более одного гетероатома в качестве члена кольца, указанные гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Атомы азота в кольце (кольцах) гетероарильной группы могут быть окислены с образованием N-оксидов. Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридинил, пиримидинил, пиазанил, пиридазинил, пирролил, пиазозилил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил, триазилил и подобные.

5-членный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую 5 атомов, образующих кольцо, в которой один или более образующих кольцо атомов независимо выбраны из N, O и S. В некоторых вариантах реализации указанная 5-членная гетероарильная группа содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 5-членная гетероарильная группы содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 5-членная гетероарильная группы содержит 1 гетероатом в качестве члена кольца. Примеры образующих кольцо членов включают CH, N, NH, O и S. Примерами пятичленных кольцевых гетероариллов являются тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазозилил, изотиазолил, изоксазолил, 1, 2, 3-триазолил, тетразолил, 1, 2, 3-тиадиазолил, 1, 2, 3-оксадиазолил, 1, 2, 4-триазолил, 1, 2, 4-тиадиазолил, 1, 2, 4-оксадиазолил, 1, 3, 4-триазолил, 1, 3, 4-тиадиазолил и 1, 3, 4-оксадиазолил.

6-членный гетероарил представляет собой гетероарильную группу, содержащую шесть атомов, образующих кольцо, в которой один или более образующих кольцо атомов представляют собой N. В некоторых вариантах реализации указанная 6-членная гетероарильная группы содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 6-членная гетероарильная группы содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 6-членная гетероарильная группы содержит 1 гетероатом в качестве члена кольца. Примеры образующих кольцо членов включают CH и N. Примерами шестичленных кольцевых гетероариллов являются пиридил, пиазанил, пиримидинил, триазилил и пиридазинил.

Описанные в настоящей заявке соединения могут быть асимметричными (например, содержать один или более стереоцентров). Подразумеваются все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереоизомеры, если не указано иное. Соединения согласно настоящему изобретению, содержащие асимметрически замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активной или рацемической

формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных веществ известны в данной области, например, путем разделения рацемических смесей или при помощи стереоселективного синтеза. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи C=N и подобные также могут присутствовать в соединениях, описанных в настоящей заявке, и все такие стабильные изомеры подразумеваются в настоящем изобретении. Описаны цис- и транс- геометрические изомеры соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Когда соединения согласно настоящему изобретению содержат хиральный центр, указанные соединения могут представлять собой любой из возможных стереоизомеров. В соединениях с одним хиральным центром стереохимия хирального центра может быть (R) или (S). В соединениях с двумя хиральными центрами стереохимия хиральных центров может быть независимо (R) или (S) для каждого из центров, таким образом, конфигурация хиральных центров может быть (R) и (R), (R) и (S); (S) и (R) или (S) и (S). В соединениях с тремя хиральными центрами стереохимия хиральных центров может быть независимо (R) или (S) для каждого из трех центров, таким образом, конфигурация хиральных центров может быть (R), (R) и (R); (R), (R) и (S); (R), (S) и (R); (R), (S) и (S); (S), (R) и (R); (S), (R) и (S); (S), (S) и (R); или (S), (S) и (S).

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных способов, известных в данной области.

Пример такого способа включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной расщепляющей кислоты, которая представляет собой оптически активную солеобразующую органическую кислоту. Подходящими расщепляющими агентами для способов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфорсульфоновые кислоты, такие как β-камфорсульфоновая кислота. Другие расщепляющие агенты, подходящие для способов фракционной перекристаллизации включают стереоизомерно чистые формы α-метил бензил амина (например, S- и R- формы или диастереоизомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1, 2-диаминоциклогексан и подобные.

Разделение рацемических смесей также можно осуществлять путем элюирования на колонке, заполненной оптически активным расщепляющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящая композиция растворителей для элюирования может быть определена специалистом в данной области.

Соединения согласно настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы получаются в результате замещения одинарной связи соседней двойной связью, а также параллельной миграции протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые находятся в изомерных состояниях протонирования, имеющих ту же эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон енол, пары амид - имидная кислота, пары лактам - лактим, пары амид - имидная кислота, пары энамин - имин и циклические формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1, 2, 4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или могут быть пространственно заключены в одну форму путем подходящего замещения.

Соединения согласно настоящему изобретению также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают все атомы, которые имеют то же атомное число, но отличные массовые числа.

Предполагается, что термин "соединение" в контексте настоящей заявки включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы показанных структур.

Предполагается, что соединения в настоящей заявке, определяемые названием или структурой как одна конкретная таутомерная форма, включают другие таутомерные формы, если не указано иное (например, в случае пуриновых колец, если не указано иное, когда название или структура соединения содержит таутомер 9H, понимают, что также включен таутомер 7H).

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться совместно с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть изолированными.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению или их соли по существу выделены. Под "по существу выделены" подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или по существу отделено от среды, в которой оно было образовано или обнаружено. Частичное отделение может включать, например, композицию, обогащенную соединением согласно настоящему изобретению. Отделение, по существу, может включать композиции, содержащие по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80%, по меньшей мере примерно 90%, по меньшей мере примерно 95%, по меньшей мере примерно 97% или по меньшей мере примерно 99% по массе соединений согласно настоящему изобре-

тению или их соли. Способы выделения соединений и их солей являются общепринятыми в данной области.

Фраза "фармацевтически приемлемый" использована в настоящей заявке для обозначения таких соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных без вызывания излишней токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением риска и пользы.

Выражения "температура воздуха" и "комнатная температура" в контексте настоящей заявки понятны в данной области и в целом относятся к температуре, например, температуре реакции, которая примерно равна температуре в комнате, в которой проводят указанную реакцию, например, температуре от примерно 20°C до примерно 30°C.

В настоящее изобретение также включены фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки "фармацевтически приемлемые соли" относятся к производным раскрытых в настоящей заявке соединений, причем исходное соединение модифицируют путем превращения существующего кислотного или основного фрагмента в форму его соли. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, без ограничения, соли неорганических или органических кислот и основных остатков, такие как амины; щелочные и органические соли кислотных остатков, такие как карбоновые кислоты; и подобные. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению включают известные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, известными химическими способами. В целом, такие соли могут быть получены путем проведения реакции между формами свободных кислот или оснований таких соединений со стехиометрическим количеством подходящего основания или кислоты в воде или органическом растворителе, или в их смеси; в целом, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Перечни подходящих солей можно найти в издании Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66(1), 1-19 и в издании Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002).

В настоящей заявке могут быть использованы следующие сокращения:

AcOH (уксусная кислота); Ac₂O (уксусный ангидрид); вод. (водный); атм. (атмосфера (атмосфер)); Boc (t-бутоксикарбонил); BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат); br (широкий); Cbz (карбоксибензил); вычисл. (вычисленный); d (дублет); dd (дублет дублетов); DBU (1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен); ДХМ (дихлорметан); DIAD (N,N'-диизопропил азидодикарбоксилат); DIEA (N,N'-диизопропилэтиламин); DIPEA (N,N'-диизопропилэтиламин); ДМФА (N,N'-диметилформамид); EA (этилацетат); Et (этил); EtOAc (этилацетат); г (грамм); ч (час (часов)); HATU (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат); HCl (соляная кислота); ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография); Гц (герц); J (константа взаимодействия); ЖХМС (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия); m (мультиплет); М (моль); mCPBA (3-хлорпероксибензойная кислота); МС (масс-спектрометрия); Me (метил); MeCN (ацетонитрил); MeOH (метанол); мг (миллиграмм); мин (минут); мл (миллилитр (миллилитров)); ммоль (миллимоль); н. (нормальный); нМ (наномоль); NMP (N-метилпирролидинон); ЯМР (ядерная магнитно-резонансная спектроскопия); Otf (трифторметансульфонат); Ph (фенил); пМ (пикомоль); ОФ-ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография с обратной фазой); s (синглет); t (триплет или третичный); TBS (трет-бутилдиметилсилил); трет (третичный); tt (триплет триплетов); ТФУ (трифторуксусная кислота); ТГФ (тетрагидрофуран); мкг (микрограмм); мкл (микролитр (микролитров)); мкМ (микромоль); мас.%, (массовый процент).

Синтез соединения согласно настоящему изобретению, включая их соли, могут быть получены при помощи известных методик органического синтеза, и могут быть синтезированы согласно любому из многочисленных возможных путей синтеза.

Реакции для получения соединений согласно настоящему изобретению можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не вступать в реакции с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые варьируют от температуры заморозки растворителя до температуры кипения растворителя. Конкретную реакцию можно проводить в одном растворителе или в смеси из более чем одного растворителя. Подходящие растворители для конкретной стадии реакции могут быть выбраны специалистом в данной области в зависимости от конкретной стадии реакции.

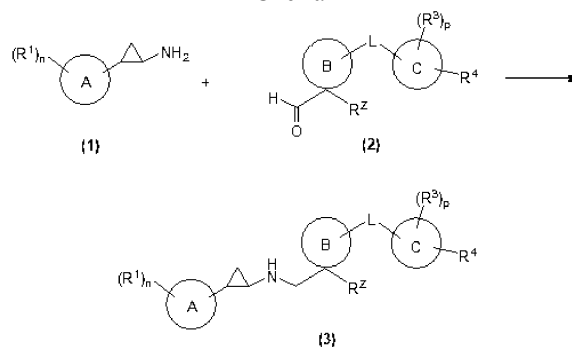
Получение соединений согласно настоящему изобретению может включать защиту и снятие защиты с различных химических групп. Необходимость защиты и снятия защиты и выбор подходящих защитных групп могут быть легко определены специалистом в данной области. Химию защитных групп можно найти, например, в издании P. G. M. Wuts и T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 4th

Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (2006), которое включено в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки. Защитные группы на схемах синтеза обычно обозначены как "PG".

За ходом реакций можно наблюдать при помощи любого подходящего метода, известного в данной области. Например, за образованием продукта можно наблюдать при помощи спектроскопических средств, например, ядерной магнитно-резонансной спектроскопии (например, ^1H или ^{13}C), инфракрасной спектроскопии, спектрофотометрии (например, оптической), масс-спектрометрии или хроматографических методов, таких как высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), жидкостная хроматография - масс-спектрометрия (ЖХМС) или тонкослойная хроматография (ТСХ). Специалисты в данной области могут производить очистку соединений при помощи различных методов, включая высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) ("Preparative LC-MC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization" Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. Comb. Chem. 2004, 6(6), 874-883, которое включено в настоящую заявку в полном объеме посредством ссылки) и хроматографии на силикагеле с нормальной фазой.

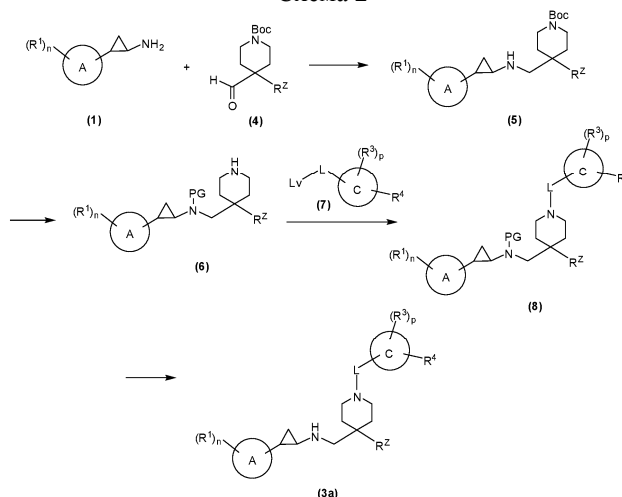
Соединения формулы 3 могут быть получены способами, обозначенными на схеме 1. Восстановительное аминирование соединений формулы 1 и альдегидов формулы 2, где кольцо В представляет собой пиперидинильное кольцо, в подходящем растворителе, таком как ДХМ, с использованием восстанавливающего агента, такого как, без ограничения, триацетоксиборгидрид натрия, необязательно в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота, может привести к получению соединений формулы 3. Если любые функциональные группы в соединении 1 или 2 защищены во избежание каких-либо побочных реакций, может быть проведена последующая стадия снятия защиты с получением конечного продукта формулы 3. Условия снятия защиты можно найти в литературе или подробном описании в конкретных примерах, описанных ниже. Исходные вещества формулы 1 или 2 либо доступны из коммерческих источников, либо могут быть получены, как описано в настоящей заявке, либо получены при помощи способов, описанных в литературе.

Схема 1



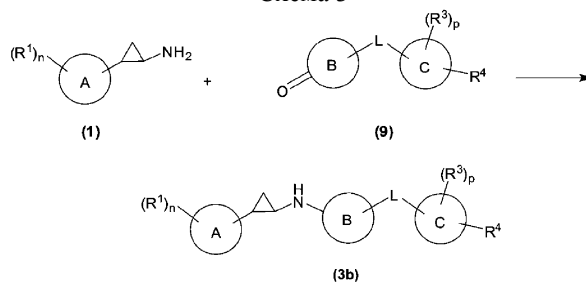
В качестве альтернативы соединения формулы 3а могут быть получены при помощи способов, приведенных на схеме 2, начиная с альдегидов формулы 4, которые доступны из коммерческих источников или могут быть получены, как описано в литературе или настоящей заявке. Восстановительное аминирование производных циклопропиламина формулы 1 с альдегидом 4 при условиях, сходных с описанными на схеме 1, может привести к образованию соединений формулы 5. Затем свободная аминогруппа в соединении 5 может быть замещена подходящей защитной группой, такой как трифторацетил (CF_3CO), Cbz или аллилоксикарбонил (Alloc), с последующим селективным удалением защитной группы. Все при помощи кислоты, что может привести к получению соединений формулы 6. Замещение уходящей группы Lv (Lv представляет собой Cl, OMs и т.д.) в соединениях формулы 7 на пиперидин в соединении 6 в присутствии подходящего основания, такого как DIEA, может привести к получению соединений формулы 8, с которых может быть снята защита для получения соединений формулы 3а.

Схема 2



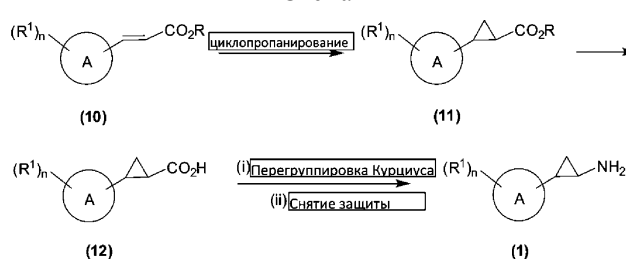
Соединения формулы 3b могут быть получены при помощи способа, приведенного на схеме 3, начиная с соединений формулы 1 и формулы 9, где кольцо В представляет собой пиперидинильное кольцо, путем восстановительного аминирования в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, с применением восстанавливающего агента, такого как, без ограничения, триацетоксиборгидрид натрия, необязательно в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота. Если любые функциональные группы в соединении 1 или 9 защищены во избежание каких-либо побочных реакций, может быть проведено последующее снятие защиты для получения конечного продукта формулы 3b.

Схема 3



Циклопропиламиновые производные формулы 1 могут быть получены при помощи методов, обозначенных на схеме 4, начиная с акрилатных производных формулы 10 (R представляет собой алкил, такой как этил), которые либо доступны из коммерческих источников, либо получены с использованием приведенных здесь или описанных в литературе методов. Циклопропанирование соединения 10 в стандартных условиях, таких как реакция Кори-Чайковского, может привести к получению циклопропиловых производных формулы 11. Сложный эфир может быть омылен с образованием кислот формулы 12, которые могут быть подвергнуты стандартным условиям для перегруппировки Курциуса с последующим снятием защиты с получением циклопропиламиновых производных формулы 1.

Схема 4



Способы применения

Соединения согласно настоящему изобретению представляют собой ингибиторы LSD1 и, таким образом, подходят для применения в лечении заболеваний и нарушений, связанных с активностью LSD1. Для вариантов применения, описанных ниже, могут быть использованы любые соединения согласно настоящему изобретению, включая любые их варианты реализации.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению более селективны в отношении LSD1, чем в отношении LSD2, то есть соединения связываются с LSD1 или ингибируют его с большим сродством или большей активностью по сравнению с LSD2. В целом, селективность может быть по меньшей мере 5-кратной, по меньшей мере 10-кратной, по меньшей мере 20-кратной, по

меньшей мере 50-кратной, по меньшей мере 100-кратной, по меньшей мере 200-кратной, по меньшей мере 500-кратной или по меньшей мере 1000-кратной.

Как ингибиторы LSD1, соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в лечении LSD1-опосредованных заболеваний и нарушений. Термин "LSD1-опосредованное заболевание" или "LSD1-опосредованное нарушение" относится к любому заболеванию или болезненному состоянию, при котором LSD1 играет некоторую роль, или к случаям, когда заболевание или болезненное состояние связано с экспрессией или активностью LSD1. Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения в лечении или облегчении тяжести заболеваний и состояний, при которых, как известно, играет некоторую роль LSD1.

Заболевания и состояния, которые можно лечить при помощи соединений согласно настоящему изобретению, в целом включают раковые заболевания, воспаление, аутоиммунные заболевания, патогенез, вызванный вирусами, бета-глобинопатии и другие заболевания, связанные с активностью LSD1.

Раковые заболевания, которые можно лечить при помощи соединений согласно настоящему изобретению, включают, например, гематологические раковые заболевания, саркомы, раковые заболевания легких, раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, раковые заболевания мочеполовых путей, раковые заболевания печени, раковые заболевания костей, раковые заболевания нервной системы, гинекологические раковые заболевания и раковые заболевания кожи.

Примеры гематологических раковых заболеваний включают, например, лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелобластный лейкоз (AML), острый промиелоцитарный лейкоз (APL), хронический лимфолейкоз (CLL), хронический миелолейкоз (CML), диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL), лимфома из клеток мантии, неходжкинская лимфома (включая рецидивную и рефрактерную неходжкинскую лимфому (NHL) и рецидивную фолликулярную неходжкинскую лимфому), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (PMF), истинная полицитемия (PV), эссенциальная тромбоцитемия (ET)), миелодиспластический синдром (MDS) и множественная миелома.

Примеры сарком включают, например, хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

Примеры раковых заболеваний легких включают, например, немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, аденому бронха, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

Примеры раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта включают, например, раковые заболевания пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомиосаркома, лимфома), желудка (карцинома, лимфома, лейомиосаркома), поджелудочной железы (протоковая аденокарцинома, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкого кишечника (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстого кишечника (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома) и колоректальный рак.

Примеры раковых заболеваний мочеполовых путей включают, например, раковые заболевания почки (аденокарцинома, опухоль Вильма [нефробластома]), мочевого пузыря и уретры (плоскоклеточная карцинома, переходо-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома) и семенников (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома, карцинома интерстициальных клеток, фиброма, фиброаденома, аденоматоидные опухоли, липома).

Примеры раковых заболеваний печени включают, например, гепатому (гепатоклеточную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоклеточную аденому и гемангиому.

Примеры раковых заболеваний костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитоксантому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулярно-клеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеонид-остеоми и гигантоклеточные опухоли.

Примеры раковых заболеваний нервной системы включают, например, раковые заболевания черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, деформирующий остит), оболочек головного мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), мозга (астроцитомы, медуллобластома, глиома, эпендимома, герминома (пинеалома), мультиформная глиобластома, олигодендроглиома, шваннома, ретинобластома, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброма, менингиома, глиома, саркома), а также нейробластома и болезнь Лермитта-Дюкло.

Примеры гинекологических раковых заболеваний включают, например, раковые заболевания матки (карцинома эндометрия), шейки матки (карцинома шейки матки, предопухолевая дисплазия шейки матки), яичников (серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из сертолилейдигов-

ских клеток, дисгерминома, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, внутриэпителиальная карцинома, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома) и фаллопиевых труб (карцинома).

Примеры раковых заболеваний кожи включают, например, меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, синдром диспластического невуса, липому, ангиому, дерматофибром и келоиды.

Соединения согласно настоящему изобретению дополнительно могут применяться для лечения типов рака, при которых LSD1 может быть сверхэкспрессирован, включая, например, рак молочной железы, предстательной железы, органов головы и шеи, гортани, полости рта и щитовидной железы (например, папиллярная карцинома щитовидной железы).

Соединения согласно настоящему изобретению дополнительно могут применяться для лечения генетических нарушений, таких как синдром Каудена и синдром Баннаяна-Зонана.

Соединения согласно настоящему изобретению дополнительно могут применяться для лечения вирусных заболеваний, таких как вирус простого герпеса (HSV), вирус ветряной оспы (VZV), цитомегаловирус человека, вирус гепатита В (HBV) и аденовирус.

Соединения согласно настоящему изобретению дополнительно могут применяться для лечения бета-глобинопатий, включая, например, бета-талассемию и серповидноклеточную анемию.

В контексте настоящей заявки термин "приведение в контакт" относится к объединению обозначенных фрагментов в системе *in vitro* или в системе *in vivo*. Например, "приведение в контакт" белка LSD1 с соединением согласно настоящему изобретению включает введение соединения согласно настоящему изобретению индивиду или пациенту, такому как человек, имеющему белок LSD1, а также, например, введение соединения согласно настоящему изобретению в образец, содержащий клеточный препарат или очищенный препарат, содержащий белок LSD1.

В контексте настоящей заявки термины "индивид" или "пациент", используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно к мышам, крысам, другим грызунам, собакам, кошкам, свиньям, крупному рогатому скоту, овцам, лошадям или приматам, и наиболее предпочтительно к человеку.

В контексте настоящей заявки фраза "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе, животном, индивиде или человеке, которого добывается исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист.

В контексте настоящей заявки термин "лечить" или "лечение" относится к ингибированию заболевания; например, ингибирование заболевания, состояния или нарушения у индивида, имеющего или демонстрирующего патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или нарушения (т.е. прекращение дальнейшего развития патологии и/или симптоматики) или уменьшение интенсивности заболевания; например, уменьшение интенсивности заболевания, состояния или нарушения у индивида, имеющего или демонстрирующего патологию или симптоматику указанного заболевания, состояния или нарушения (т.е. обращение патологии и/или симптоматики), например, уменьшение тяжести заболевания.

В контексте настоящей заявки термин "предотвращать" или "предотвращение" относится к предотвращению заболевания; например, предотвращение заболевания, состояния или нарушения у индивида, который может иметь предрасположенность к указанному заболеванию, состоянию или нарушению, но еще не имеет или не демонстрирует патологии или симптоматики указанного заболевания.

Комбинированная терапия

Соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинированной терапии, при которой соединение согласно настоящему изобретению вводят в совокупности с другими лекарственными средствами, например, введение одного или более дополнительных терапевтических агентов. Указанные дополнительные терапевтические агенты обычно представляют собой агенты, которые как правило используют для лечения конкретного состояния. Указанные дополнительные терапевтические агенты могут включать, например, химиотерапевтические агенты, противовоспалительные агенты, стероиды, иммуносупрессоры, а также ингибиторы Bcr-Abl, Flt-3, RAF, FAK, JAK, PIM, PI3K для лечения LSD1-опосредованных заболеваний, нарушений или состояний. Указанные один или более дополнительных фармацевтических агентов могут быть введены пациенту одновременно или последовательно.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно использовать в комбинации с терапевтическим агентом, воздействующим на эпигенетический регулятор. Примеры эпигенетических регуляторов включают метилтрансферазы лизина гистонов, метилтрансферазы аргинина гистонов, деметилазы гистонов, деацетилазы гистонов, ацетилазы гистонов и ДНК-метилтрансферазы. Ингибиторы деацетилазы гистонов включают, например, вориностат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с химиотерапевтическими агентами или другими антипролиферативными агентами. Соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в

комбинации с терапией, такой как хирургия или лучевая терапия, например, гамма-излучением, лучевая терапия нейтронным пучком, протонная терапия, брахитерапия и системная терапия радиоактивными изотопами. Примеры подходящих химиотерапевтических агентов включают любые из перечисленных: абареликс, альдеслейкин, алемтузумаб, алитретиноин, аллопуринол, альтретамин, анастрозол, триоксид мышьяка, аспарагиназа, азацитидин, бендамустин, бевацизумаб, бексаротен, блеомицин, бортезомби, бортезомиб, бусульфид для внутривенного введения, бусульфид для перорального введения, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлормабуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтитокс, дексразоксан, доксетаксел, доксорубин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземе-стан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогамин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубин, ифосфамид, иматиниба мезилат, интерферон альфа 2а, иринотекан, лапатиниба дитозилат, леналидомид, летрозол, лейковорин, лейпролида ацетат, левамизол, ломустин, меклоретамин, мегестрола ацетат, мелфалан, меркаптопурин, метотрексат, метоксален, митомицин С, митотан, митоксантрон, нандролон фенпропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумомаб, панобиностат, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динарий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, русколитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тио-тепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориностат и золедронат.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения согласно настоящему изобретению также можно применять в комбинации с руксолитинибом.

Для лечения рака и других пролиферативных заболеваний соединения согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации с таргетными видами терапии, включая ингибиторы киназы JAK (Руксолитиниб, JAK1-селективный), ингибиторы киназы Pim, ингибиторы киназы PI3, включая PI3K-дельта-селективные и ингибиторы PI3K широкого спектра, ингибиторы MEK, ингибиторы циклин-зависимой киназы, ингибиторы b-RAF, ингибиторы mTOR, ингибиторы протеасом (Бортезомиб, Карфилзомиб), ингибиторы HDAC (Панобиностат, Вориностат), ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, дексаметазон, ингибиторы членов бромо- и экстратерминального семейства и ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с кортикостероидом, таким как триамцинолон, дексаметазон, флуоцинолон, кортизон, преднизолон или флуметолон.

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с иммуносупрессором, таким как флуоцинолон ацетонид (Retisert®), римексолон (AL-2178, Vexol, Alcon) или циклоспорин (Restasis®).

Для лечения аутоиммунных или воспалительных состояний соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более дополнительных агентов, выбранных из Dehydrex™ (Holies Labs), Civamide (Opko), гиалуроната натрия (Vismed, Lantibio/TRB Chemedia), циклоспорино (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), цевилемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорино А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Дорамидин, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метил-оксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорино (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог резолвина, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Opthalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Лакритина (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (Университет Пенсильвании и Университет Темпл), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетранатрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrel®), гидроксихлорохина, NGX267 (TorreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в комбинации с одним или более агентами, выбранными из антибиотиков, противогрибковых, противовирусных, анестетиков, противовоспалительных агентов, включая стероидные и нестероидные противовоспалительные агенты, и противоаллергические агенты. Примеры подходящих лекарственных средств включают аминокгликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как цiproфлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovафлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин и эноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлормафеникол; неомицин; парамомин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его произ-

водные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; натамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или азалидные антибиототики.

Другие примеры агентов, с одним или более из которых можно комбинировать соединение согласно настоящему изобретению, включают; терапию для болезни Альцгеймера, такую как донепезил и ривастигмин; терапию для болезни Паркинсона, такую как L-DOPA/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; агент для лечения рассеянного склероза (РС), такой как бета-интерферон (например, Avonex® (Авонекс®) и Rebif® (Ребиф®)), глатирамера ацетат и митоксантрон; терапию для астмы, такую как албутерол и монтелукаст; агент для лечения шизофрении, такой как zipрекса, риспердал, сероквел и галоперидол; противовоспалительный агент, такой как кортикостероид, например, дексаметазон или преднизон, блокатор ФНО, IL-1 RA, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующий агент, включая иммуносупрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолата мофетил, интерферон, кортикостероид, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофический фактор, такой как ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор МАО, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионных каналов, рилузол или агент против болезни Паркинсона; агент для лечения сердечнососудистого заболевания, такой как бета-блокатор, ингибитор АСЕ, диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статины; агент для лечения заболевания печени, такой как кортикостероид, холестирамин, интерферон и противовирусный агент; агент для лечения заболеваний крови, такой как кортикостероид, противолейкозный агент или фактор роста; или агент для лечения иммунодефицитных нарушений, такой как гаммаглобулин.

Биологические лекарственные средства, такие как антибиотики и цитокины, применяемые в качестве противораковых агентов, можно комбинировать с соединениями согласно настоящему изобретению. Кроме того, с соединениями согласно настоящему изобретению можно комбинировать лекарственные средства, модулирующие микросреду или иммунные ответы. Примерами таких лекарственных средств являются анти-Her2 антитела, анти-CD20 антитела, анти-CTLA1, анти-PD-1, анти-PDL1 и другие иммунотерапевтические лекарственные средства.

Состав, лекарственные формы и введение

При применении в качестве лекарственных препаратов соединения согласно настоящему изобретению можно вводить в форме фармацевтических композиций. Такие композиции можно получать способами, широко известными в области фармацевтики, и можно вводить различными путями, в зависимости от того, требуется локальное или системное лечение, и от зоны, требующей лечения. Введение может быть местным (включая чрескожную, эпидермальную, офтальмологическую доставку и доставку в слизистые оболочки, включая интраназальную, вагинальную и ректальную доставку), легочным (например, путем ингаляции или инсуффляции порошков и аэрозолей, в том числе при помощи ингалятора; интратрахеальным или интраназальным), пероральным или парентеральным.

Парентеральное введение включает внутривенное, интраартериальное, подкожное, интраперитонеальное, внутримышечное введение или инъекцию или инфузию; или интракраниальное, например, интратекальное или интравентрикулярно введение. Парентеральное введение можно осуществлять в форме единичного болюсного введения или, например, при помощи помпы для непрерывной перфузии. Фармацевтические композиции и составы для местного применения могут включать чрескожные пластыри, мази, лосьоны, крема, гели, капли, суппозитории, спреи, растворы и порошки. Может быть необходимым или желательным использование стандартных фармацевтических носителей, водных, порошковых или масляных основ, загустителей и подобных.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, которые содержат в качестве активного ингредиента соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями (вспомогательными веществами). В некоторых вариантах реализации указанная композиция подходит для местного применения. При получении композиций согласно настоящему изобретению активный ингредиент обычно смешивают с вспомогательным веществом, разбавляют вспомогательным веществом или заключают в такой носитель в форме, например, капсулы, саше, бумаги или другого контейнера. Когда вспомогательное вещество выступает в роли разбавителя, оно может представлять собой твердое, полутвердое или жидкое вещество, которое служит наполнителем, носителем или средой для активного ингредиента. Таким образом, композиции могут находиться в форме таблеток, пилюль, порошков, пастилок, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в виде твердого вещества или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10 мас.% активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильных упакованных порошков.

При получении состава активное соединение может быть измельчено для получения подходящего размера частиц перед объединением его с другими ингредиентами. Если активное соединение по существу нерастворимо, его можно измельчить до размера частиц менее 200 меш. Если активное соединение

по существу растворимо в воде, размер частиц можно изменить путем измельчения для получения по существу однородного распределения в составе, например, примерно 40 меш.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть измельчены при помощи известных методов измельчения, например, мокрого измельчения, для получения размера частиц, подходящего для формирования таблеток или других типов приготовления составов. Тонкоизмельченные (состоящие из наночастиц) составы соединений согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, например, см. международную заявку на патент № WO 2002/000196.

Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбитол, маннитол, крахмалы, аравийскую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, воду, сироп и метилцеллюлозу. Составы могут дополнительно включать: смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгаторы и суспендирующие агенты; консерванты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и вкусовые добавки. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены для обеспечения быстрого, замедленного или отложенного высвобождения активного ингредиента после введения пациенту путем применения методики, известных в данной области.

Композиции могут быть составлены в единичную лекарственную форму, причем каждая дозировка содержит от примерно 5 до примерно 1000 мг (1 г), более типично от примерно 100 мг до примерно 500 мг, активного ингредиента. Термин "единичные лекарственные формы" относится к физически дискретным единицам, подходящим для использования в качестве единичных доз для субъектов типа человека или других животных, причем каждая единичная форма содержит заранее определенное количество активного вещества, рассчитанное с тем, чтобы обеспечить требуемый терапевтический эффект, в сочетании с подходящим фармацевтическим вспомогательным веществом.

Активное соединение может быть эффективным в широком диапазоне доз, и его обычно вводят в фармацевтически эффективном количестве. Тем не менее, следует понимать, что количество соединения для фактического введения обычно будет определять лечащий врач, исходя из соответствующих обстоятельств, включая состояние, которое подвергается лечению, выбранный путь введения, фактически вводимое соединение, возраст, массу тела и ответ отдельно взятого пациента, тяжесть симптомов пациента и подобные.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим вспомогательным веществом с образованием твердой предварительной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения согласно настоящему изобретению. Когда такие твердые предварительные композиции упоминают как гомогенные, это означает, что активный ингредиент обычно равномерно диспергирован по всей композиции, таким образом, что композицию можно легко разделить на равноэффективные единичные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Такую твердую предварительную композицию затем разделяют на единичные лекарственные формы типа, описанного выше, с содержанием активного ингредиента согласно настоящему изобретению от, например, примерно 0,1 до примерно 1000 мг.

Таблетки или пилюли согласно настоящему изобретению могут быть покрыты оболочкой или иным образом составлены для обеспечения лекарственной формы, которая обеспечивает преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний и внешний дозированный компонент, причем последний находится в форме покрытия над первым. Указанные два компонента могут быть разделены энтеросолюбильным слоем, который служит для предотвращения расщепления в желудке и позволяет внутреннему компоненту неповрежденным пройти в двенадцатиперстную кишку или высвободиться с замедлением. Для подобных энтеросолюбильных слоев или покрытий можно использовать множество веществ, включая ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими веществами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетат целлюлозы.

Жидкие формы, в которые могут быть заключены соединения и композиции согласно настоящему изобретению для перорального введения или введения путем инъекции, включают водные растворы, подходящим образом ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии с пищевыми маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также эликсиры и сходные фармацевтические носители.

Композиции для ингаляции или инсуффляции включают растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях и порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, описанные выше. В некоторых вариантах реализации композиции вводят через пероральный или назальный дыхательный путь для местного или системного действия. Композиции могут быть заключены в распыляемую форму с использованием инертных газов. Растворы в распыляемой форме можно вдыхать непосредственно из распыляющего устройства, или распыляющее устройство может быть прикреплено к лицевой маске или к дыхательному устройству с перемежающимся положительным давлением. Композиции в форме растворов, суспензий или порошков можно вводить пероральным или назальным путем при помощи устройств, которые доставляют состав подходящим образом.

Составы для местного применения могут содержать один или более обычных носителей. В некоторых вариантах реализации мази могут содержать воду и один или более гидрофобных носителей, выбранных, например, из жидкого парафина, алкилового эфира полиоксидилена, пропиленгликоля, белого вазелина и подобных. Композиции-носители кремов могут быть основаны на воде в комбинации с глицерином и одним или более других компонентов, например, глицеринмоностеаратом, ПЭГ-глицеринмоностеаратом и цетилстеариловым спиртом. Гели могут быть составлены с использованием изопропилового спирта и воды, подходящим образом в комбинации с другими компонентами, такими как, например, глицерин, гидроксипропилцеллюлоза и подобные. В некоторых вариантах реализации составы для местного применения содержат по меньшей мере примерно 0,1, по меньшей мере примерно 0,25, по меньшей мере примерно 0,5, по меньшей мере примерно 1, по меньшей мере примерно 2 или по меньшей мере примерно 5% масс, соединения согласно настоящему изобретению. Составы для местного применения могут быть подходящим образом упакованы в тубы вместимостью, например, 100 г, которые необязательно поставляются с инструкциями по лечению выбранного показания к применению, например, псориаза или другого заболевания кожи.

Количество соединения или композиции для введения пациенту будет варьировать в зависимости от того, что вводят, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа введения и подобных. При терапевтическом применении композиции можно вводить пациенту, уже страдающему заболеванием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного подавления симптомов заболевания и его осложнений. Эффективные дозы будут зависеть от заболевания, подвергающегося лечению, а также суждения лечащего врача, в зависимости от таких факторов, как тяжесть заболевания, возраст, масса тела и общее состояние пациента и т.д.

Композиции для введения пациенту могут находиться в форме фармацевтических композиций, описанных выше. Такие композиции можно стерилизовать при помощи стандартных методик стерилизации или подвергать стерильной фильтрации. Водные растворы могут быть упакованы для применения в том виде, как они есть, или лиофилизированы, причем лиофилизированный препарат комбинируют со стерильным водным носителем перед введением. pH препаратов соединений обычно будет иметь значение от 3 до 11, более предпочтительно от 5 до 9 и наиболее предпочтительно от 7 до 8. Следует понимать, что применение конкретных вышеперечисленных вспомогательных веществ, носителей или стабилизаторов приведет к образованию фармацевтических солей.

Терапевтическая доза соединения согласно настоящему изобретению может варьировать в зависимости от, например, конкретной цели, для которой применяют лечение, способа введения соединения, состояния здоровья пациента и суждения врача, назначающего лечение. Пропорция или концентрация соединения согласно настоящему изобретению в фармацевтической композиции может варьировать в зависимости от ряда факторов, включая дозу, химические характеристики (например, гидрофобность) и путь введения. Например, соединения согласно настоящему изобретению могут быть предоставлены в водном физиологическом буферном растворе, содержащем от примерно 0,1 до примерно 10% масс./об. соединения для парентерального введения. Некоторые типичные диапазоны доз составляют от примерно 1 мкг/кг до примерно 1 г/кг массы тела в сутки. В некоторых вариантах реализации диапазон доз составляет от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг массы тела в день. Вероятно, доза будет зависеть от таких переменных, как тип и степень прогрессии заболевания или нарушения, общее состояние здоровья конкретного пациента, относительная биологическая эффективность выбранного соединения, состава вспомогательного вещества и пути введения. Эффективные дозы могут быть экстраполированы из кривых доза-ответ, полученных на системах тестирования *in vitro* или на экспериментальных моделях на животных.

Композиции согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать один или более дополнительных фармацевтических агентов, таких как химиотерапевтическое, стероидное, противовоспалительное соединение или иммуносупрессор, примеры которых приведены в настоящем описании выше.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть предоставлены или применены в комбинации с сопутствующим диагностическим устройством. В контексте настоящей заявки термин "сопутствующее диагностическое устройство" относится к диагностическому устройству, подходящему для определения безопасного и эффективного применения терапевтического агента. Например, сопутствующее диагностическое устройство можно использовать для индивидуализации дозы терапевтического агента для конкретного субъекта, определения подходящих субпопуляций для лечения или определения популяций, которые не должны получать конкретное лечение вследствие повышенного риска серьезных побочных эффектов.

В некоторых вариантах реализации сопутствующее диагностическое устройство используют для наблюдения за ответом пациента на лечение. В некоторых вариантах реализации сопутствующее диагностическое устройство используют для определения субъекта, который скорее всего получит пользу от конкретного соединения или терапевтического агента. В некоторых вариантах реализации сопутствующее диагностическое устройство используют для определения субъекта, имеющего высокий риск нежелательных побочных эффектов от введения терапевтического агента по сравнению с референтным стан-

дартом. В некоторых вариантах реализации сопутствующее диагностическое устройство представляет собой средство для диагностики или визуализации *in vitro*, выбранное из списка допущенных или одобренных FDA сопутствующих диагностических устройств. В некоторых вариантах реализации сопутствующее диагностическое устройство выбрано из списка тестов, которые были допущены или одобрены Центром по медицинским изделиям и радиационной безопасности (Center for Devices and Radiological Health).

Меченые соединения и способы анализа

Другой аспект настоящего изобретения относится к меченым соединениям согласно настоящему изобретению (радиоизотопно-меченые, меченые флуоресцином и т.д.), которые подходят для применения не только в методах визуализации, но также и в анализах, как *in vitro*, так и *in vivo*, для локализации и подсчета LSD1 в образцах тканей, включая ткани человека, и для определения лигандов LSD1 путем подавления связывания меченого соединения. Соответственно, настоящее изобретение охватывает анализы LSD1, которые включают такие меченые соединения.

Настоящее изобретение дополнительно включает изотопно-меченые соединения согласно настоящему изобретению. "Изотопно-" или "радиоизотопно-меченое" соединение представляет собой соединение согласно настоящему изобретению, в котором один или более атомов заменены или замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе (т.е. естественного происхождения). Подходящие радионуклиды, которые могут быть инкорпорированы в соединения согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения, ^3H (также обозначается как Т тритий), ^{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 и ^{131}I . Радионуклид, который инкорпорирован в настоящие радиоизотопно-меченые соединения, будет зависеть от конкретного применения такого радиоизотопно-меченого соединения.

Следует понимать, что "радиоизотопно-меченое" или "меченое соединение" представляет собой соединение, в которое инкорпорирован по меньшей мере один радионуклид. В некоторых вариантах реализации такой радионуклид выбран из группы, состоящей из ^3H , ^{14}C , ^{125}I , ^{35}S и ^{82}Br . В некоторых вариантах реализации в соединение инкорпорированы 1, 2 или 3 атома дейтерия.

Настоящее изобретение может дополнительно включать способы синтеза для инкорпорации радиоизотопов в соединения согласно настоящему изобретению. Способы синтеза для инкорпорации радиоизотопов в органические соединения хорошо известны в данной области, и средний специалист в данной области с легкостью определит способы, применимые для соединений согласно настоящему изобретению.

Меченое соединение согласно настоящему изобретению может применяться в скрининговом анализе для определения/оценки соединений. Например, меченое соединение, которое синтезировали или определили (т.е. тестовое соединение), может быть оценено на предмет его способности связывать LSD1 при помощи наблюдения за изменением его концентрации при контакте с LSD1, через отслеживание метки. Например, тестовое соединение (меченое) может быть оценено на предмет его способности уменьшать связывание другого соединения, которое, как известно, связывается с LSD1 (т.е. стандартного соединения).

Соответственно, способность тестового соединения конкурировать со стандартным соединением за связывание с LSD1 напрямую коррелирует с его связывающей способностью. И наоборот, в некоторых скрининговых анализах стандартное соединение является меченым, а тестовые соединения немечеными. Соответственно, наблюдают за концентрацией меченого стандартного соединения с целью оценить конкуренцию между стандартным соединением и тестовым соединением, и таким образом устанавливают относительную связывающую способность тестового соединения.

Настоящее изобретение будет более подробно описано при помощи конкретных примеров. Следующие примеры предложены в иллюстративных целях и не предполагаются как ограничивающие объем настоящего изобретения каким бы то ни было образом. Специалистам в данной области будут очевидны различные некритические параметры, которые можно изменить или модифицировать с получением по существу таких же результатов. Было обнаружено, что соединения, приведенные в примерах, являются ингибиторами LSD1, как описано ниже.

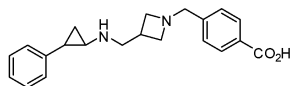
Примеры

Экспериментальные способы получения соединений согласно настоящему изобретению приведены ниже. Предварительную очистку при помощи ЖХ-МС для некоторых полученных соединений проводили на масс-направленных системах фракционирования Waters. Основные настройки оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для функционирования таких систем детально описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MC", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MC Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); и "Preparative LC-MC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Разделяемые соединения обычно подвергали аналитической жидкостной хроматографии - масс-спектрометрии (ЖХМС) для оценки чистоты

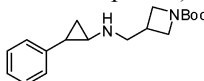
при следующих условиях: Инструмент; Agilent серии 1100, LC/MSD, Колонка: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, 2,1×5,0 мм, Буферы: подвижная фаза А: 0,025% ТФУ в воде и подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент от 2 до 80% В за 3 мин при скорости потока 2,0 мл/мин.

Некоторые полученные соединения также разделяли на препаративной колонке при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии с обратной фазой (ОФ-ВЭЖХ) с МС-детектором или флэш-хроматографии (силикагель), как указано в примерах. Типичные условия для проведения препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии с обратной фазой (ОФ-ВЭЖХ) на колонках приведены ниже: рН 2 очистки: Waters Sunfire™ C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения при помощи протокола Оптимизации метода, специфичного для соединений (Compound Specific Method Optimization protocol), описанного в литературе [см. "Preparative HPLC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно на колонке 30×100 мм использовали скорость потока 60 мл/мин, рН 10 очисток: Waters XBridge C₁₈ с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH₄OH в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения при помощи протокола Оптимизации метода, специфичного для соединений [см. "Preparative HPLC Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Обычно на колонке 30×100 мм использовали скорость потока 60 мл/мин.

Пример 1. 4-[(3-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)метил]бензойная кислота

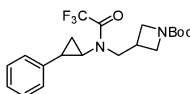


Стадия 1. трет-Бутил-3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилат



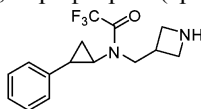
К раствору трет-бутил-3-формилазетидин-1-карбоксилата (556 мг, 3,00 ммоль, Alfa Aesar: Cat# H52794) и гидрохлорида 2-фенилциклопропанамина (600 мг, 3,54 ммоль, транс, рацемический, J&W PharmLab: Cat#20-0073S, Lot: JW152-128A) в ДХМ (10 мл) добавляли уксусную кислоту (510 мкл, 9,0 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли Na(OAc)₃BH (1,9 г, 9,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным Na₂CO₃, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 100% EtOAc/Гексанами, с получением требуемого продукта (513 мг, 57%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для C₁₄H₁₉N₂O₂ (M⁻¹Bu+2H)⁺: m/z=247,1; вычисл. 247,2.

Стадия 2. трет-Бутил-3-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилата (187 мг, 0,618 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,431 мл, 3,09 ммоль), и затем по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (114 мкл, 0,804 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na₂SO₄, затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc/Гексанами, с получением требуемого продукта (228 мг, 93%) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для C₁₆H₁₈F₃N₂O₃ (M⁻¹Bu+2H)⁺: m/z=343,1; вычисл. 343,2.

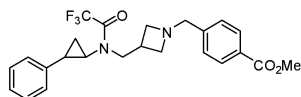
Стадия 3. N-(Азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамид



К раствору трет-бутил-3-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилата (228 мг, 0,572 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Полученный светло-желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C₁₅H₁₈F₃N₂O (M+H)⁺: m/z=299,1; вычисл. 299,2.

Стадия 4. Метил-4-[(3-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]метил}азетидин-1-

ил)метил]бензоат

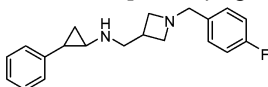


К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетида (57 мг, 0,19 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли K_2CO_3 (50 мг, 0,38 ммоль) и затем метил-4-бромметилбензоат (52 мг, 0,23 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc/Гексанами, с получением требуемого продукта (27 мг, 32%) с получением прозрачного масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{26}F_3N_2O_3$ $(M+H)^+$: $m/z=447,2$; вычисл. 447,2.

Стадия 5. 4-[(3-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)метил]бензойная кислота.

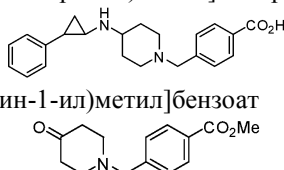
К раствору метил-4-[(3-[(транс-2-фенилциклопропил)-(трифторацетил)амино]метил}азетидин-1-ил)метил]бензоата (27 мг, 0,06 ммоль) в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 0,5 М гидроксида натрия в воде (1,2 мл, 0,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена с получением требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли MeOH и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{25}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=337,2$; вычисл. 337,2.

Пример 2. N-{[1-(4-Фторбензил)азетидин-3-ил]метил}-транс-2-фенилциклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в Примере 1, заменяя 1-(хлорметил)-4-фторбензолом метил 4-бромметилбензоат на стадии 4. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{24}FN_2$ $(M+H)^+$: $m/z=311,2$; вычисл. 311,1.

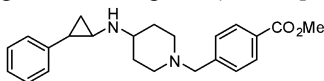
Пример 3. 4-({4-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}метил)бензойная кислота



Стадия 1. Метил-4-[(4-охопиперидин-1-ил)метил]бензоат

Смесь хлористо-водородного гидрата пиперидин-4-она (154 мг, 1,00 ммоль, Aldrich, Cat#151769), метил-4-бромметилбензоата (230 мг, 1,00 ммоль) и K_2CO_3 (346 мг, 2,51 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , затем концентрировали с получением требуемого продукта в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{18}NO_3$ $(M+H)^+$: $m/z=248,1$; вычисл. 248,1.

Стадия 2. Метил-4-({4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}метил)бензоат

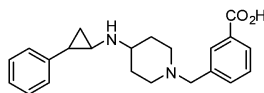


К раствору гидрохлорида 2-фенилциклопропанамина (30. мг, 0,17 ммоль, транс, рацемический, Acros, Cat#130470050) и метил-4-[(4-охопиперидин-1-ил)метил]бензоата (43 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли уксусную кислоту (30. мкл, 0,52 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли $Na(OAc)_3BH$ (110 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным Na_2CO_3 , водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{29}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=365,2$; вычисл. 365,1.

Стадия 3. 4-({4-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}метил)бензойная кислота.

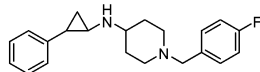
Неочищенный продукт со стадии 2 растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2,0 М гидроксид натрия в воде (0,43 мл, 0,87 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена с получением требуемого продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли MeOH и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода+ NH_4OH) с получением продукта в форме аммонийной соли в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{27}N_2O_2$ $(M+H)^+$: $m/z=351,2$; вычисл. 351,3.

Пример 4. 3-({4-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}метил)бензойная кислота



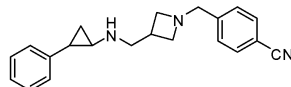
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 3, заменяя метил-3-(бромметил)бензоатом метил-4-бромметилбензоат на стадии 1. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества, ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{27}N_2O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=351,2$; вычисл. 351,2.

Пример 5. 1-(4-Фторбензил)-N-(транс-2-фенилциклопропил)пиперидин-4-амин



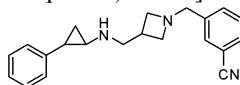
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 3, заменяя 1-(хлорметил)-4-фторбензолом метил-4-бромметилбензоат на стадии 1. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (рН 10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением продукта в форме свободного основания в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{26}FN_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=325,2$; вычисл. 325,2.

Пример 6. 4-[(3-[[[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)метил]бензонитрил



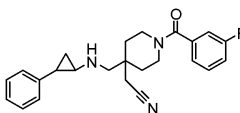
К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,07 ммоль, полученного, как описано в примере 1, стадия 3) и 4-формилбензонитрила (13 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1,5 мл) добавляли уксусную кислоту (17 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (64 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 2н. NaOH в воде (1 мл) и MeOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (рН 10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{24}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=318,2$; вычисл. 318,2.

Пример 7. 3-[(3-[[[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)метил]бензонитрил

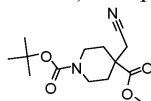


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 6, заменяя 3-цианобензальдегидом 4-формилбензонитрил. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{24}N_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=318,2$; вычисл. 318,3.

Пример 8. 1-(3-Фторбензоил)-4-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]пиперидин-4-ил] ацетонитрил

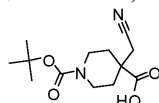


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил 4- (цианометил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,97 г, 4,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -40°C по каплям добавляли 2,0 М LDA в ТГФ (2,8 мл, 5,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем добавляли бромацетонитрил (0,44 мл, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч, затем гасили водой. Смесь нагревали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-30%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $C_{10}H_{15}N_2O_4$ ($M-Bu+2H$)⁺: $m/z=227,1$; вычисл. 227,2.

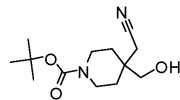
Стадия 2. 1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-(цианометил)пиперидин-4-карбоновая кислота



К раствору 1-трет-бутил-4-метил 4-(цианометил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (0,60 г, 2,1 ммоль) в ТГФ (4,0 мл) /MeOH (4,0 мл) /воде (1,0 мл) добавляли гидроксид лития (моногидрат, 0,44 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем подкисляли при по-

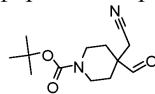
мощи холодной 1 н. HCl и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C₉H₁₃N₂O₄ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=213,1; вычисл. 213,1.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(цианометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(цианометил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (0,50 г, 1,9 ммоль) и триэтиламина (0,52 мл, 3,7 ммоль) в ТГФ (6 мл) при 0°C добавляли этилхлорформат (0,21 мл, 2,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали ТГФ (2 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C, и затем добавляли тетрагидроборат натрия (0,14 г, 3,7 ммоль) в метаноле (1 мл) /воде (1 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, затем перемешивали в течение 30 мин. Смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C₉H₁₅N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=199,1; вычисл. 199,1.

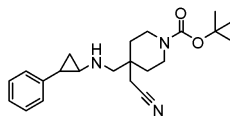
Стадия 4. трет-Бутил-4-(цианометил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(цианометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (400,0 мг, 1,573 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли реактив Десса-Мартина (1,0 г, 2,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ и перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли ДХМ, затем промывали 1 н. NaOH, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали.

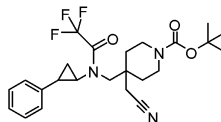
Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-30%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C₉H₁₃N₂O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=197,1; вычисл. 197,1.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(цианометил)-4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(цианометил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (180,0 мг, 0,7134 ммоль) и 2-фенилциклопропанамин (114 мг, 0,856 ммоль, транс, рацемический, J&W PharmLab: Cat#20-0073S) в ДХМ (3,0 мл) добавляли уксусную кислоту (0,061 мл, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (300 мг, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя метанолом в метилхлориде (0-8%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C₂₂H₃₂N₃O₂ (M+H)⁺: m/z=370,2; вычисл. 370,3.

Стадия 6. трет-Бутил-4-(цианометил)-4-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилат

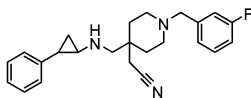


К раствору трет-бутил-4-(цианометил)-4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (0,18 г, 0,49 ммоль) и DIEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) в ДХМ (2,4 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (0,08 мл, 0,58 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным NaHCO₃, водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-20%) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C₂₀H₂₃F₃N₃O₃ (M-^tBu+2H)⁺: m/z=410,2; вычисл. 410,1.

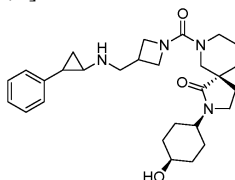
Стадия 7. N-{[4-(Цианометил)пиперидин-4-ил]метил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамид

Стадия 8. (1-(3-Фторбензоил)-4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-4-ил)ацетонитрил.

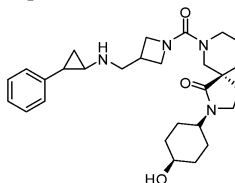
Пример 9. (1-(3-Фторбензил)-4-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил} пиперидин-4-ил)ацетонитрил



Пример 10. (5R)-2-(цис-4-Гидроксициклогексил)-7-[(3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-он

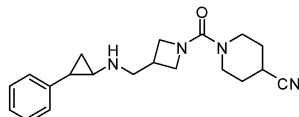


Пример 11. (5S)-2-(цис-4-Гидроксициклогексил)-7-[(3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-он



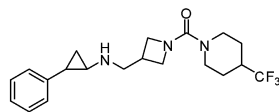
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя (5S)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-оном (полученным с применением способов, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2008/157752) (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{41}N_4O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=481,3$; вычисл. 481,3.

Пример 12. 1-[(3-{[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-карбонитрил



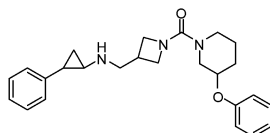
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя пиперидин-4-карбонитрилом (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро [4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{27}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=339,2$; вычисл. 339,2.

Пример 13. Транс-2-фенил-N-[(1-{[4-(трифторметил)пиперидин-1-ил]карбонил}азетидин-3-ил)метил]циклопропанамин



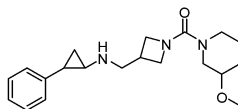
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя 4-(трифторметил)пиперидином (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро [4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{27}F_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=382,2$; вычисл. 382,2.

Пример 14. N-({1-[(3-Феноксипиперидин-1-ил)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-транс-2-фенилциклопропанамин



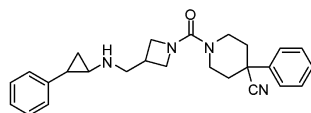
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя 3-феноксипиперидином (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{32}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=406,2$; вычисл. 406,2.

Пример 15. N-({1-[(3-Метоксипиперидин-1-ил)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-транс-2-фенилциклопропанамин



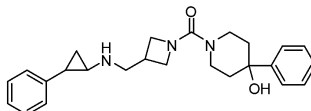
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя 3-метоксипиперидином (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро [4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{30}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=344,2$; вычисл. 344,1.

Пример 16. 4-Фенил-1-[(3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-карбонитрил



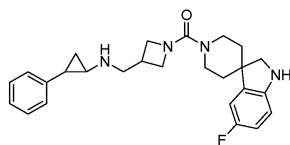
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя гидрохлоридом 4-фенилпиперидин-4-карбонитрила (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{31}N_4O$ ($M+H$)⁺: $m/z=415,2$; вычисл. 415,2.

Пример 17. 4-Фенил-1-[(3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-ол



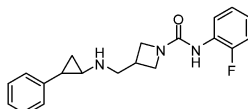
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 10, заменяя 4-фенилпиперидин-4-олом (5R)-2-(цис-4-гидроксициклогексил)-2,7-дiazаспиро[4,5]декан-1-он. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{32}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=406,2$; вычисл. 406,2.

Пример 18. N-({1-[(5-Фтор-1,2-дигидроspиро[индол-3,4'-пиперидин]-1'-ил)карбонил]азетидин-3-ил}метил)-транс-2-фенилциклопропанамин



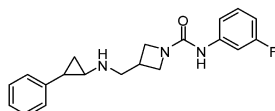
К смеси фосгена в толуоле (15 мас.%, в толуоле, 60 мкл, 0,1 ммоль, Aldrich, cat#748684) добавляли раствор гидрохлорида трет-бутил-5-фторспиро[индол-3,4'-пиперидин]-1(2H)-карбоксилата (30 мг, 0,1 ммоль, полученного, как описано в литературе, например, в заявке WO 2008/157752) и триэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. К осадку добавляли раствор N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,05 ммоль, полученного, как описано в примере 1, стадия 3) и триэтиламина (20 мкл, 0,1 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ацетонитриле (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2 н. водный NaOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода+ NH_4OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=435,3$; вычисл. 435,3.

Пример 19. N-(2-Фторфенил)-3-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксамид



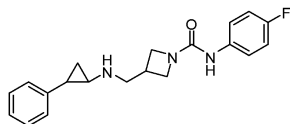
К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,05 ммоль, полученного, как описано в примере 1, стадия 3) и триэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 1-фтор-2-изоцианатобензол (10 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 2н. водный NaOH (1 мл) и затем MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода+ NH_4OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=340,2$; вычисл. 340,1.

Пример 20. N-(3-Фторфенил)-3-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксамид



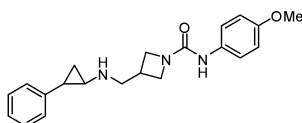
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 19, заменяя 1-фтор-3-изоцианатобензолом 1-фтор-2-изоцианатобензол. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=340,2$; вычисл. 340,1.

Пример 21. N-(4-Фторфенил)-3-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксамид



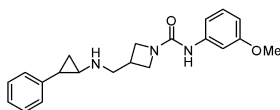
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 19, заменяя 1-фтор-4-изоцианатобензолом 1-фтор-2-изоцианатобензол. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{FN}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=340,2$; вычисл. 340,1.

Пример 22. N-(4-Метоксифенил)-3-[[[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксамид



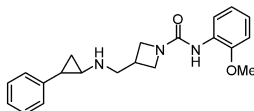
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 19, заменяя 1-изоцианато-4-метоксибензолом 1-фтор-2-изоцианатобензол. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=352,2$; вычисл. 352,2.

Пример 23. N-(3-Метоксифенил)-3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксамид



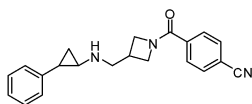
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 19, заменяя 1-изоцианато-3-метоксибензолом 1-фтор-2-изоцианатобензол. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=352,2; вычисл. 352,2.

Пример 24. N-(2-Метоксифенил)-3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксамид



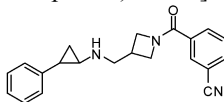
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 19, заменяя 1-изоцианато-2-метоксибензолом 1-фтор-2-изоцианатобензол. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{26}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=352,2; вычисл. 352,1.

Пример 25. 4-[(3-{[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]бензонитрил



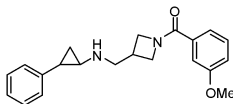
К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,05 ммоль, полученного, как описано в примере 1, стадия 3) и триэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 4-цианобензоилхлорид (20 мг, 0,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли 2н. NaOH в воде (1 мл) и затем MeOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH 10, ацетонитрил/вода+NH₄OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{22}N_3O$ (M+H)⁺: m/z=332,2; вычисл. 332,1.

Пример 26. 3-[(3-{[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)карбонил]бензонитрил



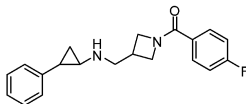
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 25, заменяя 3-цианобензоилхлоридом 4-цианобензоилхлорид. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{22}N_3O$ (M+H)⁺: m/z=332,2; вычисл. 332,1.

Пример 27. N-{[1-(3-Метоксибензоил)азетидин-3-ил]метил}-транс-2-фенилциклопропанамин



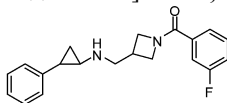
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 25, заменяя 3-метоксибензоилхлоридом 4-цианобензоилхлорид. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=337,2; вычисл. 337,1.

Пример 28. N-{[1-(4-Фторбензоил)азетидин-3-ил]метил}-транс-2-фенилциклопропанамин



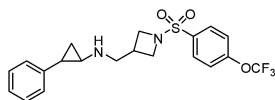
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из Примера 25, заменяя 4-фторбензоилхлоридом 4-цианобензоилхлорид. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{22}FN_2O$ (M+H)⁺: m/z=325,2; вычисл. 325,1.

Пример 29. N-{[1-(3-Фторбензоил)азетидин-3-ил]метил}-транс-2-фенилциклопропанамин



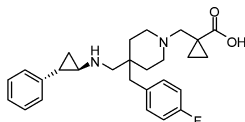
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 25, заменяя 3-фторбензоилхлоридом 4-цианобензоилхлорид. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{22}FN_2O$ (M+H)⁺: m/z=325,2; вычисл. 325,1.

Пример 30. Транс-2-фенил-N-[(1-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил}азетидин-3-ил)метил]циклопропанамин

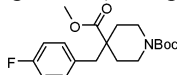


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 25, заменяя 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлоридом 4-цианобензоилхлорид. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{22}F_3N_2O_3S$ ($M+H$)⁺: $m/z=427,1$; вычисл. 427,0.

Пример 31. 1-([4-(4-Фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота

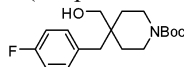


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил-4-(4-фторбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



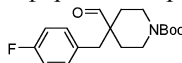
К раствору N,N-диизопропиламина (4,9 мл, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при -78°C добавляли n-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 14 мл, 35 ммоль). Полученную смесь нагревали до -20°C и перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до -78°C и медленно добавляли раствор 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (AstaTech, cat#B56857: 6,08 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до -40°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли α-бром-4-фтортолуол (4,9 мл, 40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным NH_4Cl , нагревали до комнатной температуры и разбавляли этиловым эфиром. Смесь затем промывали водой, соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-20%), с получением требуемого продукта (6,5 г, 74%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{15}H_{19}FNO_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=296,1$; вычисл. 296,1.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



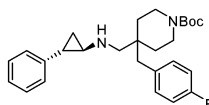
К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-(4-фторбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (6,5 г, 18 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) при 0°C медленно добавляли $LiAlH_4$ (1М в ТГФ, 24 мл, 24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего добавляли воду (0,9 мл) и затем NaOH (15 мас.%, в воде, 0,9 мл) и воду (0,9 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин, затем фильтровали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, и осадок (5,8 г, 97%) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{19}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=268,1$; вычисл. 268,1.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(4-фторбензил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилат



Раствор диметилсульфоксида (4,3 мл, 60 ммоль) в метиленхлориде (6 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (2,6 мл, 30 ммоль) в метиленхлориде при -78°C в течение 10 мин, и затем полученную смесь нагревали до -60°C в течение 25 мин. Медленно добавляли раствор трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (5,2 г, 16 ммоль) в метиленхлориде (6 мл) и затем нагревали до -45°C в течение 30 мин. После этого добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мл, 120 ммоль), и смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин. Смесь выливали в холодный водный раствор 1н. HCl и затем экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-20%), с получением требуемого продукта (4,3 г, 83%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{17}FNO_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=266,1$; вычисл. 266,1.

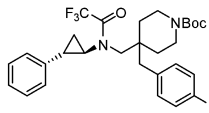
Стадия 4. трет-Бутил-4-(4-фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (4,2 г, 13 ммоль) и (1R, 2S)-2-фенилциклопропанамина (1,96 г, 14,7 ммоль) (полученного при помощи способов, описанных в издании Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429) в 1,2-дихлорэтане (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1,1 мл, 20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (5,7 г, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали водным раствором 1

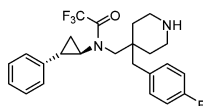
н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя MeOH в ДХМ (0-6%), с получением требуемого продукта (5,0 г, 87%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=439,3$; вычисл. 439,2.

Стадия 5. трет-Бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил-(трифторацетил)амино]-метил]пиперидин-1-карбоксилат



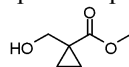
Трифторуксусный ангидрид (2,08 мл, 14,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (4,3 г, 9,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,3 мл, 24 ммоль) в метиленхлориде (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли сложным эфиром и промывали 1н. HCl, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексанах (0-30%), с получением требуемого продукта (4,6 г, 88%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}^+$): $m/z=479,2$; вычисл. 479,2.

Стадия 6. 2,2,2-Трифтор-N-[[4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



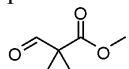
Хлористый водород (4 М в 1,4-диоксане, 20 мл, 80 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (4,6 г, 8,6 ммоль) в метиленхлориде (6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=435,2$; вычисл. 435,2.

Стадия 7. Метил-1-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилат



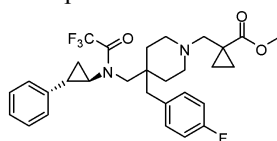
Изобутила хлорформат (0,61 мл, 4,7 ммоль) добавляли к раствору 1-(метоксикарбонил)циклопропанкарбоновой кислоты (Alfa Aesar, cat#H25828: 0,57 г, 3,9 ммоль) и триэтиламина (1,1 мл, 7,8 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали ТГФ (2 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и затем добавляли раствор тетрагидробората натрия (0,30 г, 7,9 ммоль) в воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок (0,46 г) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 8. Метил-1-формилциклопропанкарбоксилат



Диметилсульфоксид (0,57 мл, 8,0 ммоль) в метиленхлориде (0,8 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (0,34 мл, 4,0 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) при -78°C в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до -60°C в течение 25 мин, затем медленно добавляли раствор метил-1-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата (0,40 г, 3,1 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). Смесь нагревали до -45°C в течение 30 мин, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,8 мл, 16 ммоль), и смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в холодный водный раствор 1н. HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексанах (0-20%), с получением требуемого продукта (0,30 г, 76%).

Стадия 9. Метил-1-[(4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]-метил]пиперидин-1-ил)метил]циклопропанкарбоксилат



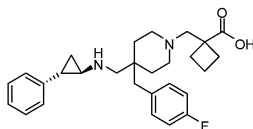
N,N-Диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,1 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-[[4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (Стадия 6: 400,0 мг,

0,92 ммоль) в метиленхлориде (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин и затем добавляли метил 1-формилциклопропанкарбоксилат (153 мг, 1,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,58 г, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя метанолом в ДХМ (0-6%), с получением требуемого продукта (0,45 г, 89%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=547,3$; вычисл. 547,3.

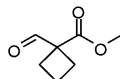
Стадия 10. 1-{[4-(4-Фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Продукт со стадии 9 растворяли в MeOH/ТГФ (1,0/0,6 мл), и затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=437,3$; вычисл. 437,2. ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,35-7,28 (m, 2H), 7,26-7,20 (m, 3H), 7,20-7,10 (m, 4H), 3,41-3,29 (m, 4H), 3,28-3,09 (m, 4H), 2,94 (br, 1H), 2,84 (s, 2H), 2,60-2,51 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 4H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 3H), 1,17-1,09 (m, 2H).

Пример 32. 1-{[4-(4-Фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



Стадия 1. Метил-1-формилциклобутанкарбоксилат

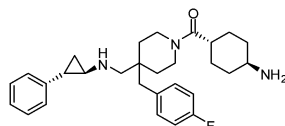


К раствору диметилциклобутан-1,1-дикарбоксилата (Alfa Aesar, cat#L12250: 1,0 г, 6,0 ммоль) в метиленхлориде (15 мл) при -78°C добавляли 1,0 М гидрид диизобутилалюминия в толуоле (12,0 мл, 12,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин и гасили медленным добавлением 1 М HCl. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 30 мин. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением продукта в виде бесцветного масла (330 мг, 39%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,78 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,48 (t, $J=8,0$ Гц, 4H), 2,13-1,87 (m, 2H).

Стадия 2. 1-{[4-(4-фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота.

Смесь метил-1-формилциклобутанкарбоксилата (20. мг, 0,14 ммоль), уксусной кислоты (6 мкл, 0,10 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-{[4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 31, стадия 6: 40,0 мг, 0,0921 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (64 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл) и затем добавляли 6н. NaOH (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{FN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=451,3$; вычисл. 451,3.

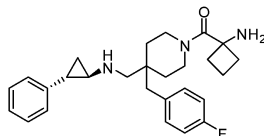
Пример 33. транс-4-{[4-(4-Фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}циклогексанамин



Триэтиламин (23 мкл, 0,16 ммоль) добавляли к раствору транс-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексанкарбоновой кислоты (TCI America, cat#B3250: 10,0 мг, 0,0411 ммоль), 2,2,2-трифтор-N-{[4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 31, стадия 6: 14 мг, 0,033 ммоль) и гексафторфосфата бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (27 мг, 0,062 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и кон-

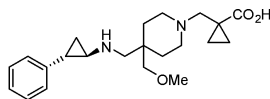
центрировали. Осадок растворяли в ДХМ (0,3 мл) и затем добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ/МеОН (0,2 мл/0,2 мл) и затем добавляли NaOH (15% масс, в воде, 0,5 мл), и смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. Смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{39}FN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=464,3$; вычисл. 464,3.

Пример 34. 1-{{4-(4-Фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)пиперидин-1-ил} карбонил} циклобутанамин

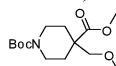


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 33, заменяя 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклобутанкарбоновой кислотой (Aldrich, cat#630802) транс-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклогексанкарбоновую кислоту. Смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{27}H_{35}FN_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=436,3$; вычисл. 436,3.

Пример 35. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)пиперидин-1-ил} метил} циклопропанкарбоновая кислота

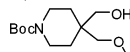


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил-4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



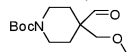
К раствору 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (AstaTech, cat#B56857: 2,43 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -40°C добавляли диизопропиламид лития (2 М в ТГФ, 5,8 мл, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем добавляли метиловый эфир хлорметила (1,2 мл, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl и нагревали до комнатной температуры. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (от 0 до 20% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта (2,6 г, 90%). ЖХ-МС рассчитан для $C_9H_{18}NO_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=188,1$; вычисл. 188,1.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



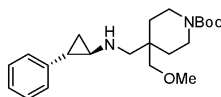
К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,3 г, 8,0 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C медленно добавляли $LiAlH_4$ (1 М в ТГФ, 10 мл, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем гасили добавлением воды (0,1 мл), NaOH (15% масс, в воде, 0,1 мл) и воды (0,1 мл). Смесь перемешивали в течение 10 мин затем фильтровали и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали и осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_9H_{18}NO_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=204,1$; вычисл. 204,1.

Стадия 3. трет-Бутил-4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



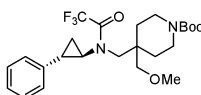
Диметилсульфоксид (1,7 мл, 24 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (1,0 мл, 12 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) при -78°C в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до -60°C в течение 25 мин, затем медленно добавляли раствор трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 6,0 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). Смесь нагревали до -45°C в течение 30 мин, затем добавляли триэтиламин (6,7 мл, 48 ммоль). Смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь затем выливали в холодный водный раствор 1н. HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта (1,3 г, 84%). ЖХ-МС рассчитан для $C_8H_{16}NO_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=158,1$; вычисл. 158,1.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,3 г, 5,0 ммоль), уксусной кислоты (0,43 мл, 7,5 ммоль) и (1R, 2S)-2-фенилциклопропанамина (полученный при помощи способов, описанных в Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 4429: 699 мг, 5,25 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,1 г, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 8% метанола в ДХМ, с получением требуемого продукта (1,7 г, 91%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=375,3$; вычисл. 375,2.

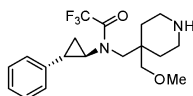
Стадия 5. трет-Бутил-4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-(трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат



Трифторуксусный ангидрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта (1,8 г, 84%).

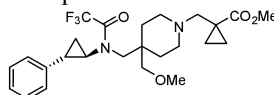
ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}^+$): $m/z=371,2$; вычисл. 371,1.

Стадия 6. 2,2,2-Трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



4,0 М хлористый водород в диоксане (7 мл, 28 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-(трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 3,8 ммоль) в метиленхлориде (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=371,2$; вычисл. 371,2. Неочищенный продукт нейтрализовали с получением формы свободного основания требуемого продукта, который использовали для получения данных ЯМР. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 7,31-7,26 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 2H), 3,79-3,58 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 1H), 3,19-2,98 (m, 7H), 2,44-2,34 (m, 1H), 1,84-1,54 (m, 5H), 1,48-1,37 (m, 1H); ^{13}C ЯМР (126 МГц, CD_3OD) δ 161,74, 141,21, 129,63, 127,51, 126,73, 119,39, 76,75, 59,28, 53,29, 42,71, 41,54, 39,22, 30,06, 27,95, 20,10.

Стадия 7. Метил-1-[(4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-(трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-ил)метил]циклопропанкарбоксилат



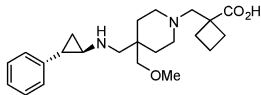
Смесь метил-1-формилциклопропанкарбоксилата (пример 31, стадия 8: 53 мг, 0,41 ммоль), уксусной кислоты (17 мкл, 0,29 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (100,0 мг, 0,2700 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (190 мг, 0,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1N. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 6% MeOH в ДХМ, с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}^+$): $m/z=483,2$; вычисл. 483,3.

Стадия 8. 1-{[4-(Метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

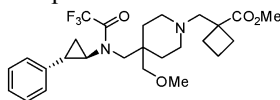
Продукт со стадии 7 растворяли в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл), затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной

температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{33}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=373,2$; вычисл. 373,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,33-7,28 (m, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,36-3,31 (m, 5H), 3,30-3,19 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 1H), 1,92-1,71 (m, 4H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 1H), 1,16-1,09 (m, 2H).

Пример 36. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота



Стадия 1. Метил-1-{{4-(метоксиметил)-4-{{[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]-метил}пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоксилат

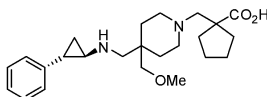


Смесь метил-1-формилциклобутанкарбоксилата (пример 32, стадия 1: 200 мг, 1,4 ммоль), уксусной кислоты (60 мкл, 1,1 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-{{4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил}метил}-N-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 350 мг, 0,95 ммоль) в метиленхлориде (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (650 мг, 3,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 6% MeOH в ДХМ, с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{36}F_3N_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=497,3$; вычисл. 497,3.

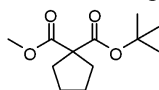
Стадия 2. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота.

Продукт со стадии 1 растворяли в MeOH/ТГФ (2,0/2,0 мл), затем добавляли 6 н. NaOH (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 36 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{35}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=387,3$; вычисл. 387,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CD_3CN) δ 7,35-7,29 (m, 2H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,34-3,12 (m, 6H), 2,94-2,84 (m, 1H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,56-2,43 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 4H), 1,93-1,76 (m, 4H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,33-1,22 (m, 1H).

Пример 37. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопентанкарбоновая кислота

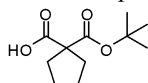


Стадия 1. 1-трет-Бутил-1-метилциклопентан-1,1-дикарбоксилат



1,4-Дибромбутан (2,4 мл, 20. ммоль) добавляли к смеси трет-бутилметилмалоната (1,74 г, 10,0 ммоль), карбоната цезия (9,8 г, 30. ммоль) тетрафторбората 1-бутил-3-метил-1H-имидазол-3-ия (0,4 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали, и осадок растворяли в диэтиловом эфире, затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта (1,7 г, 75%). ЖХ-МС рассчитан для $C_8H_{13}O_4$ ($M+Bu+2H$)⁺: $m/z=173,1$; вычисл. 173,1.

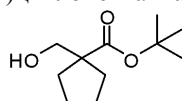
Стадия 2. 1-(трет-Бутоксикарбонил)циклопентанкарбоновая кислота



К раствору 1-трет-бутил-1-метилциклопентан-1,1-дикарбоксилата (1,7 г, 7,4 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл)/метаноле (5 мл)/воде (5 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (0,62 г, 15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали для удаления большей части растворителей. Осадок растворяли в воде и промывали эфиром. Водный слой подкисляли при помощи холодного раствора 1н. HCl, затем экстрагировали ДХМ. Объединенные ДХМ-экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением требуемого соединения, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

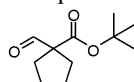
ЖХ-МС рассчитан для $C_7H_{11}O_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=159,1$; вычисл. 159,1.

Стадия 3. трет-Бутил-1-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксилат



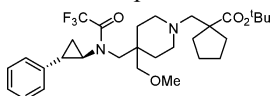
Изобутилхлорформат (1,1 мл, 8,2 ммоль) добавляли к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)циклопентанкарбоновой кислоты (1,60 г, 7,47 ммоль) и 4-метилморфолина (0,9 мл, 8,2 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -20 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем фильтровали и промывали ТГФ (4 мл). Фильтрат охлаждали до -20°С и затем добавляли тетрагидроборат натрия (0,56 г, 15 ммоль) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_7H_{13}O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=145,1$; вычисл. 145,1.

Стадия 4. трет-Бутил-1-формилциклопентанкарбоксилат



Диметилсульфоксид (1,9 мл, 26 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (1,1 мл, 13 ммоль) в метиленхлориде (5 мл) при -78°С в течение 10 мин. Полученную смесь нагревали до -60°С в течение 25 мин, затем медленно добавляли раствор трет-бутил-1-(гидроксиметил)циклопентанкарбоксилата (1,4 г, 7,0 ммоль) в метиленхлориде (5 мл). Смесь нагревали до -45°С в течение 30 мин, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (9,1 мл, 52 ммоль). Смесь нагревали до 0°С в течение 15 мин, затем выливали в холодный водный раствор 1н. HCl и экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта (1,0 г, 72%). ЖХ-МС рассчитан для $C_7H_{11}O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=143,1$; вычисл. 143,1.

Стадия 5. трет-Бутил-1-[(4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил)пиперидин-1-ил)метил]циклопентанкарбоксилат

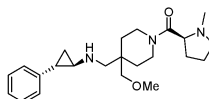


К раствору 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида [пример 35, стадия 6: 400 мг, 1,00 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (0,28 мл, 1,6 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) добавляли трет-бутил-1-формилциклопентанкарбоксилат (280 мг, 1,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (690 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 6% MeOH в ДХМ, с получением требуемого продукта (0,45 г, 75%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{30}H_{44}F_3N_2O_4$ ($M+H$)⁺: $m/z=553,3$; вычисл. 553,3.

Стадия 6. 1-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопентанкарбоновая кислота.

К раствору трет-бутил-1-[(4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-(трифторацетил)амино}метил)пиперидин-1-ил]метил]циклопентанкарбоксилата (450 мг, 0,81 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл, 26 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ/метаноле (2 мл/2 мл), и затем добавляли 6 н. NaOH (3,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{37}N_2O_3$ ($M+H$)⁺: $m/z=401,3$; вычисл. 401,2.

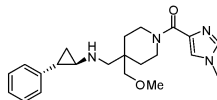
Пример 38. (1R,2S)-N-[(4-(Метоксиметил)-1-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]карбонил}пиперидин-4-ил)метил]-2-фенилциклопропанамин



К раствору (2S)-1-метилпирролидин-2-карбоновой кислоты (Chem-Impex, cat#06356: 11 мг, 0,088 ммоль), 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 16 мг, 0,044 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония

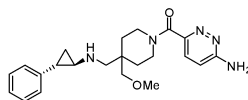
гексафторфосфата (46 мг, 0,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли триэтиламин (31 мкл, 0,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли NaOH (15 мас.%, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=386,3; вычисл. 386,2.

Пример 39. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



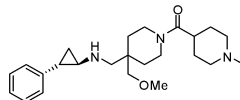
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 38, заменяя 1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислотой (Combi-Blocks, cat#HI-1090) (2S)-1-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=383,2; вычисл. 383,2.

Пример 40. 6-[(4-(Метоксиметил)-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил)пиперидин-1-ил]карбонил]пиридазин-3-амин



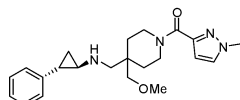
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 38, заменяя 6-аминопиридазин-3-карбоновой кислотой (Chem-Impex, cat#19168) (2S)-1-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{30}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z=396,2; вычисл. 396,2. ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃CN) δ 7,75 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,80-3,47 (m, 6H), 3,37 (s, 3H), 3,36-3,23 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 5H), 1,35-1,20 (m, 1H).

Пример 41. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метилпиперидин-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



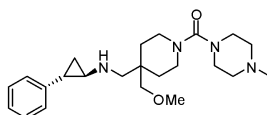
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 38, заменяя 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой (AstaTech, cat#64217) (2S)-1-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{38}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=400,3; вычисл. 400,3.

Пример 42. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



1-Метил-1H-пиразол-3-карбонилхлорид (Maybridge, cat#CC48302: 12 мг, 0,081 ммоль) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-[(4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 15,0 мг, 0,040 ммоль) и триэтиламина (22 мкл, 0,16 ммоль) в метиле-хлориде (0,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли этилацетатом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в метаноле/ТГФ (1/1 мл) и затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 1,5 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{31}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=383,2; вычисл. 383,2.

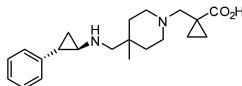
Пример 43. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



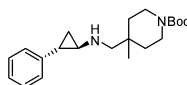
4-Метилпиперазин-1-карбонилхлорид (Aldrich, cat#563250: 99 мкл, 0,73 ммоль) добавляли к раство-

ру 2,2,2-трифтор-N-[[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 90,0 мг, 0,243 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,13 мл, 0,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 6% MeOH в ДХМ с получением требуемого промежуточного соединения. К раствору промежуточного соединения в MeOH/ТГФ (0,5 мл/0,5 мл) добавляли NaOH (15 мас.% в воде, 1 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{37}N_4O_2$ (M+H)⁺: m/z=401,3; вычисл. 401,3.

Пример 44. 1-[[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил]циклопропанкарбоновая кислота

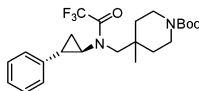


Стадия 1. трет-Бутил-4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



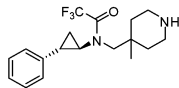
Смесь трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Synnovator, cat#PBN2011767: 2,50 г, 11,0 ммоль), уксусной кислоты (0,94 мл, 16 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (1,54 г, 11,5 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,7 г, 22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 8% MeOH в ДХМ, с получением требуемого продукта (3,4 г, 90%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{33}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=345,3; вычисл. 345,2.

Стадия 2. трет-Бутил-4-метил-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}-пиперидин-1-карбоксилат



Трифторуксусный ангидрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта (1,8 г, 90%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{19}H_{24}F_3N_2O_3$ (M-tBu+2H)⁺: m/z=385,2; вычисл. 385,2.

Стадия 3. 2,2,2-Трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-ацетамид



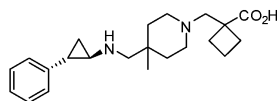
К раствору трет-бутил-4-метил-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)-амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (1,5 г, 3,4 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавляли хлористый водород (4M в 1,4-диоксане, 6 мл, 24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{18}H_{24}F_3N_2O$ (M+H)⁺: m/z=341,2; вычисл. 341,2.

Стадия 4. 1-[[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил]циклопропанкарбоновая кислота.

Смесь метил-1-формилциклопропанкарбоксилата (пример 31, стадия 8: 10. мг, 0,08 ммоль), уксусной кислоты (3,3 мкл, 0,059 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (20,0 мг, 0,0588 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (37 мг, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл) и затем до-

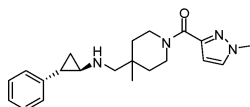
бавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{31}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=343,2; вычисл. 343,2.

Пример 45. 1-{[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



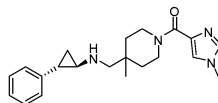
Смесь этил-1-формилциклобутанкарбоксилата (пример 32, стадия 1: 27,5 мг, 0,176 ммоль), уксусной кислоты (15 мкл, 0,26 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 44, стадия 3: 90,0 мг, 0,264 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (110 мг, 0,53 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл), затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{33}N_2O_2$ (M+H)⁺: m/z=357,3; вычисл. 357,2. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,34-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,30-3,04 (m, 6H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H).

Пример 46. (1R,2S)-N-({4-Метил-1-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-2-фенилциклопропанамин



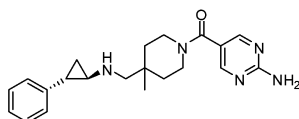
1-Метил-1H-пиразол-3-карбонилхлорид (51 мг, 0,35 ммоль) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (Пример 44, Стадия 3: 60,0 мг, 0,176 ммоль) и триэтил амина (98 мкл, 0,70 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали. Осадок растворяли в метаноле/ТГФ (0,5 мл/0,5 мл), затем добавляли 1н. NaOH (1,0 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=353,2; вычисл. 353,3. ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,76 (br, 2H), 7,73 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,25-7,12 (m, 3H), 6,49 (d, J=2,2 Гц, 1H), 4,26-4,10 (m, 1H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,67-3,51 (m, 1H), 3,38-3,21 (m, 1H), 3,15-3,06 (m, 2H), 3,04-2,94 (m, 1H), 2,56-2,50 (m, 1H), 1,59-1,48 (m, 3H), 1,46-1,34 (m, 2H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,11 (s, 3H).

Пример 47. (1R,2S)-N-({4-Метил-1-[(1-метил-1H-имидазол-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-2-фенилциклопропанамин



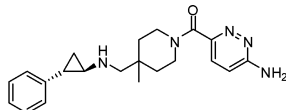
Триэтиламин (31 мкл, 0,22 ммоль) добавляли к раствору 1-метил-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты (Combi-Blocks, cat#HI-1090: 11 мг, 0,088 ммоль), 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 44, стадия 3: 15 мг, 0,044 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (46 мг, 0,088 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{29}N_4O$ (M+H)⁺: m/z=353,2; вычисл. 353,2.

Пример 48. 5-{[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}пиримидин-2-амин



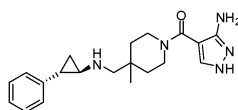
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 41, заменяя 2-аминопиридин-5-карбоновой кислотой (Ark Pharm, cat#AK-17303) 1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=366,2; вычисл. 366,2.

Пример 49. 6-{[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил] карбонил}пиридазин-3-амин



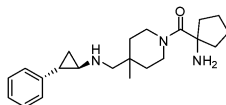
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 47, заменяя 6-аминопиридазин-3-карбоновой кислотой (Chem-Imprex, cat#19168) 1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=366,2; вычисл. 366,3.

Пример 50. 4-{[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1Н-пиразол-3-амин



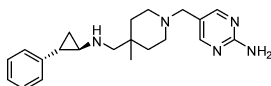
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 47, заменяя 3-амино-1Н-пиразол-4-карбоновой кислотой (Aldrich, cat#A77407) 1-метил-1Н-имидазол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{20}H_{28}N_5O$ (M+H)⁺: m/z=354,2; вычисл. 354,2.

Пример 51. 1-{[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}циклопентанамин



Триэтиламин (120 мкл, 0,88 ммоль) добавляли к раствору 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопентанкарбоновой кислоты (Fluka, cat#03583: 50. мг, 0,22 ммоль), 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 44, стадия 3: 60. мг, 0,17 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (140 мг, 0,26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в CH_2Cl_2 (0,3 мл) и затем добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали, и осадок растворяли в ТГФ/MeOH (0,2 мл/0,2 мл), после чего добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 0,5 мл). Смесь перемешивали при 35°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{34}N_3O$ (M+H)⁺: m/z=356,3; вычисл. 356,3. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 8,83 (br, 2H), 8,09 (br, 3H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 3,82-3,45 (m, 2H), 3,38-3,23 (m, 2H), 3,17-3,05 (m, 2H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 2H), 2,01-1,80 (m, 6H), 1,62-1,46 (m, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34-1,25 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

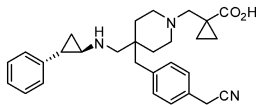
Пример 52. 5-{[4-Метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}пиримидин-2-амин



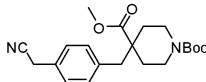
Смесь 2,2,2-трифтор-N-[(4-метилпиперидин-4-ил)метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 44, стадия 3: 15,0 мг, 0,0441 ммоль) и 2-аминопиридин-5-карбальдегида (Matrix Scientific, cat#008626: 11 мг, 0,092 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (28 мг, 0,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в метаноле/ТГФ (0,4/0,4 мл), затем добавляли NaOH (15 мас.%, в воде, 1,5 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС

рассчитан для $C_{21}H_{30}N_5$ ($M+H$)⁺: $m/z=352,2$; вычисл. 352,3.

Пример 53. 1-{{[4-[4-(Цианометил)бензил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота

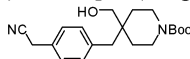


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил 4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат



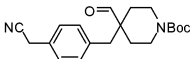
К раствору N,N-диизопропиламина (1,59 мл, 11,3 ммоль) в тетрагидрофуране (55 мл) при -78°C добавляли 2,5 М н-бутиллитий в гексанах (4,35 мл, 10,9 ммоль). Указанный раствор нагревали и перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем охлаждали до -78°C, и добавляли другой раствор 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,75 г, 11,3 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл). Полученный раствор перемешивали при -45°C в течение 1 ч, и снова охлаждали до -78°C перед добавлением другого раствора [4-(хлорметил)фенил]ацетонитрила (Епамин LTD, cat#EN300-134377: 1,50 г, 9,06 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч, гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли EtOAc. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (от 25% до 75% EtOAc в гексанах) с получением продукта (1,31 г, 39%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{17}H_{21}N_2O_4$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=317,1$; вычисл. 317,2.

Стадия 2. трет-Бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



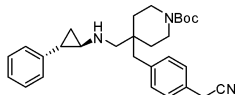
К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,04 г, 2,79 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при комнатной температуре добавляли 2,0 М тетрагидроборат лития в ТГФ (2,8 мл, 5,6 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 65°C в течение 2 дней, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Указанную смесь экстрагировали EtOAc, и объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (от 0% до 15% MeOH в ДХМ) с получением продукта (862 мг, 90%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{16}H_{21}N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=289,2$; вычисл. 289,1.

Стадия 3. трет-Бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-формилпиперидин-1-карбоксилат



К раствору оксалилхлорида (0,42 мл, 5,0 ммоль) в метиленхлориде (15 мл) при -78°C сначала по каплям добавляли диметилсульфоксид (0,71 мл, 10 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем добавляли другой раствор трет-бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (862,8 мг, 2,505 ммоль) в метиленхлориде (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до -40°C в течение 1 ч, и добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,6 мл, 15 ммоль). Указанную смесь дополнительно перемешивали и нагревали до 0°C в течение 1 ч, и затем разбавляли ДХМ, и выливали в 1М HCl. Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный осадок очищали при помощи колоночной хроматографии (от 0 до 50% EtOAc в гексанах) с получением продукта (715 мг, 84%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{16}H_{19}N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=287,1$; вычисл. 287,2.

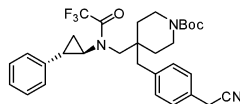
Стадия 4. трет-Бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (715 мг, 2,087 ммоль), уксусной кислоты (178 мкл, 3,13 ммоль) и (1R, 2S)-2-фенилциклопропанамина (361 мг, 2,71 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (880 мг, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и разбавляли ДХМ. Органический слой отделяли, промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (от 0 до 30% EtOAc в ДХМ) с получением продукта (659 мг, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{38}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=460,3$; вычисл. 460,3.

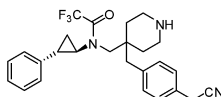
Стадия 5. трет-Бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]-(трифторацетил)}

амино]метил}пиперидин-1-карбоксилат



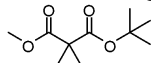
К раствору трет-бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (659 мг, 1,43 ммоль) и N,N-дизопропилэтиламина (0,75 мл, 4,3 ммоль) в метиленхлориде (13 мл) при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (0,31 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 2 ч. Полученную смесь гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и разбавляли ДХМ. Органический слой отделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии (от 25 до 75% EtOAc в гексанах) с получением продукта (760 мг, 95%) в виде слегка желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{tBu}+2\text{H}$)⁺: $m/z=500,2$; вычисл. 500,2.

Стадия 6. N-({4-[4-(Цианометил)бензил]пиперидин-4-ил}метил)-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида гидрохлорид



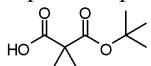
К раствору трет-бутил-4-[4-(цианометил)бензил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (760 мг, 1,37 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) при 0°C добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (1,7 мл, 6,8 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, после чего концентрировали с получением неочищенного продукта в виде слегка желтого твердого вещества (соль HCl), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z=456,2$; вычисл. 456,2.

Стадия 7. 1-трет-Бутил-1-метилциклопропан-1,1-дикарбоксилат



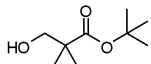
К раствору трет-бутилметилмалоната (7,6 г, 44 ммоль) в N,N-диметилформамиде (70 мл) добавляли 1-бром-2-хлорэтан (7,2 мл, 87 ммоль), карбонат калия (15 г, 110 ммоль) и 1-бутил-3-метил-1Н-имидазол-3-ия тетрафторборат (2 г, 9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем гасили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 8. 1-(трет-Бутоксикарбонил)циклопропанкарбоновая кислота



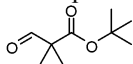
К раствору 1-трет-бутил-1-метилциклопропан-1,1-дикарбоксилата (8,6 г, 43 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл), метаноле (30 мл) и воде (30 мл) добавляли гидроксид лития, моногидрат (3,6 г, 86 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали для удаления большей части растворителей. Осадок растворяли в воде и экстрагировали диэтиловым эфиром. Эфирные экстракты удаляли. Водный слой подкисляли до pH 2 при помощи холодного водного раствора бн. HCl , затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением требуемого соединения (6,5 г, 81%), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

Стадия 9. трет-Бутил-1-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилат



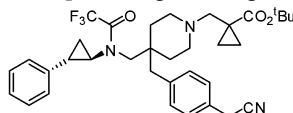
Изобутил хлорформат (5,9 мл, 45 ммоль) добавляли к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)циклопропанкарбоновой кислоты (6,5 г, 35 ммоль) и триэтиламина (9,7 мл, 70 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 60 мин, затем фильтровали и промывали ТГФ (10 мл). Фильтрат охлаждали до 0°C и затем добавляли раствор тетрагидробората натрия (2,6 г, 70 ммоль) в N-метилпирролидине (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли эфиром, промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-15%) с получением требуемого продукта (4,4 г, 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,56 (s, 2H), 2,39 (br, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,23-1,14 (m, 2H), 0,84-0,75 (m, 2H).

Стадия 10. трет-Бутил-1-формилциклопропанкарбоксилат



Диметилсульфоксид (7,2 мл, 100 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлорида (4,32 мл, 51,1 ммоль) в метиленхлориде (100 мл) при -78°C в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C , затем медленно добавляли раствор трет-бутил-1-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксилата (4,4 г, 26 ммоль) в метиленхлориде (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (36 мл, 200 ммоль), и смесь медленно нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-10%), с получением требуемого продукта (3,1 г, 71%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,36 (s, 1H), 1,61-1,57 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,51 (s, 9H).

Стадия 11. трет-Бутил-1-[(4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил]пиперидин-1-ил)метил}циклопропанкарбоксилат

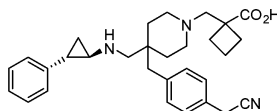


Смесь N-(4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида гидрохлорида (стадия 6: 400,0 мг, 0,8130 ммоль), трет-бутил-1-формилциклопропанкарбоксилата (346 мг, 2,03 ммоль) и уксусной кислоты (139 мкл, 2,44 ммоль) в метиленхлориде (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (431 мг, 2,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в ДХМ (0-50%), с получением требуемого продукта в виде твердого желтого вещества. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=610,3$; вычисл. 610,3.

Стадия 12. 1-[(4-[4-(Цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил]пиперидин-1-ил)метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Продукт со стадии 11 растворяли в ДХМ (6 мл), затем добавляли ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ/MeOH (1,0 мл/1,0 мл), затем добавляли 1 М NaOH (1,5 мл). Указанную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч, затем очищали путем преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=458,3$; вычисл. 458,2.

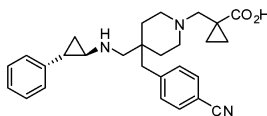
Пример 54. 1-[(4-[4-(Цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил]пиперидин-1-ил)метил}циклобутанкарбоновая кислота



Смесь N-(4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 53, стадия 6: 105 мг, 0,230 ммоль), метил-1-формилциклобутанкарбоксилата (пример 32, стадия 1: 59,6 мкл, 0,461 ммоль) и уксусной кислоты (39 мкл, 0,69 ммоль) в метиленхлориде (3,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (122 мг, 0,576 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование, от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением неочищенного промежуточного соединения метил-1-[(4-[4-(цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил]пиперидин-1-ил)метил}циклобутанкарбоксилата в виде желтого масла.

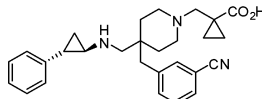
Промежуточное соединение растворяли в MeOH/ТГФ (1,5 мл/1,5 мл), и затем к реакционной смеси добавляли 6 М NaOH (1,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем разбавляли MeOH и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z=472,3$; вычисл. 472,3.

Пример 55. 1-[(4-[4-(Цианометил)бензил]пиперидин-4-ил)-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил]пиперидин-1-ил)метил}циклопропанкарбоновая кислота

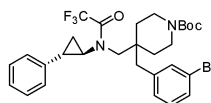


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 53, заменяя п-цианобензилбромидом [4-(хлорметил)фенил]ацетонитрил. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{34}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=444,3$; вычисл. 444,3.

Пример 56. 1-([4-(3-Цианобензил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино]метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота

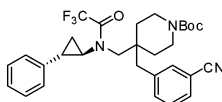


Стадия 1. трет-Бутил-4-(3-бромбензил)-4-{[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил} пиперидин-1 -карбоксилат



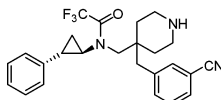
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 53, стадия 1-5, заменяя 1-бром-3-(бромметил)бензолом [4-(хлорметил)фенил]ацетонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{27}BrF_3N_2O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=539,1$; вычисл. 539,1.

Стадия 2. трет-Бутил-4-(3-цианобензил)-4-{[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил} пиперидин-1 -карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-(3-бромбензил)-4-{[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (3,57 г, 6,00 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (1,2 г, 1,44 ммоль), цианидом цинка (2,25 г, 19,2 ммоль) и цинком (392 мг, 6,00 ммоль) в ДМФА (25 мл) продували азотом, затем перемешивали при 140°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли Et₂O и промывали водой. Слои разделяли, и органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя 20-50% EtOAc/Гексанами, с получением требуемого продукта (2,24 г, выход 69%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{27}F_3N_3O_3$ ($M-tBu+2H$)⁺: $m/z=486,2$; вычисл. 486,2.

Стадия 3. N-{[4-(3-Цианобензил)пиперидин-4-ил]метил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид

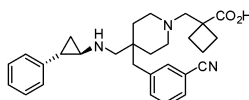


4,0 М Хлористый водород в диоксане (3,97 мл, 15,9 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(3-цианобензил)-4-{[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил} пиперидин-1-карбоксилата (1,23 г, 2,27 ммоль) в MeOH (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{27}F_3N_3O$ ($M+H$)⁺: $m/z=442,2$; вычисл. 442,2.

Стадия 4. 1-([4-(3-Цианобензил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино]метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота.

Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 53, стадия 11-12, начиная с N-{[4-(3-цианобензил)пиперидин-4-ил]метил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{34}N_3O_2$ ($M+H$)⁺: $m/z=444,3$; вычисл. 444,3.

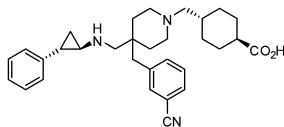
Пример 57. 1-([4-(3-Цианобензил)-4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино]метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 54, начиная с N-{[4-(3-цианобензил)пиперидин-4-ил]метил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацета-

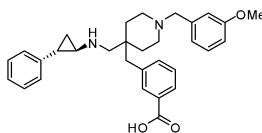
мида (пример 56, стадия 3). Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{36}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=458,3; вычисл. 458,3.

Пример 58. транс-4-{[4-(3-Цианобензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклогексанкарбоновая кислота

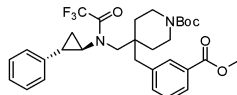


Уксусную кислоту (3,6 мкл, 0,063 ммоль) добавляли к раствору N-{[4-(3-цианобензил)пиперидин-4-ил]метил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида гидрохлорида (пример 56, стадия 3: 15,0 мг, 0,0314 ммоль) и метил-транс-4-формилциклогексанкарбоксилата (Ark Pharm, cat#AK-50935: 8,0 мг, 0,047 ммоль) в ДХМ (0,5 мл). Затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (13 мг, 0,063 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное промежуточное соединение метил-транс-4-((4-(3-цианобензил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексанкарбоксилат растворяли в MeOH (0,2 мл) и ТГФ (0,2 мл), затем к реакционной смеси добавляли 4,0 М гидроксида натрия в воде (78 мкл, 0,31 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли MeOH и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{31}H_{40}N_3O_2$ (M+H)⁺: m/z=486,3; вычисл. 486,3.

Пример 59. 3-{[1-(3-Метоксибензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-4-ил]метил}бензойная кислота

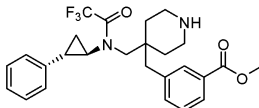


Стадия 1. трет-Бутил-4-[3-(метоксикарбонил)бензил]-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-(3-бромбензил)-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (пример 56, стадия 1: 399 мг, 0,67 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) в комплексе с дихлорметаном (1:1) (82 мг, 0,10 ммоль) и триэтиламин (0,18 мл, 1,34 ммоль) в метаноле (2,50 мл) перемешивали под положительным давлением моноокси углерода в течение 7 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, затем фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и неочищенный осадок очищали при помощи хроматографии на силикагеле, элюируя 15-35% EtOAc/Гексанами, с получением требуемого продукта 291 мг (выход 75%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ [M-Boc+2H]⁺: m/z=475,2; вычисл. 475,2.

Стадия 2. Метил-3-[(4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил] (трифторацетил)амино}метил}пиперидин-4-ил)метил]бензоат



Хлористый водород (3M в MeOH, 1,35 мл, 4,05 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-[3-(метоксикарбонил)бензил]-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (291 мг, 0,51 ммоль) в MeOH (5 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{30}F_3N_2O_3$ [M+H]⁺: m/z=475,2; вычисл. 475,2.

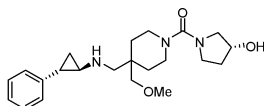
Стадия 3. 3-{[1-(3-Метоксибензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-4-ил]метил}бензойная кислота

Уксусную кислоту (3,1 мкл, 0,055 ммоль) добавляли к раствору метил-3-[(4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил] (трифторацетил)амино}метил}пиперидин-4-ил)метил]бензоата (14 мг, 0,027 ммоль) и бензальдегида, 3-метокси- (5,01 мкл, 0,0411 ммоль) в метиленхлориде (0,3 мл).

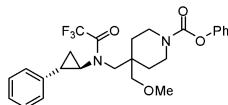
Затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (12 мг, 0,055 ммоль). Полу-

ченную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Промежуточное соединение метил-3-((1-(3-метоксибензил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетида)метил)пиперидин-4-ил)метил)бензоат растворяли в MeOH (0,3 мл) и ТГФ (0,3 мл), затем к реакционной смеси добавляли 4,0 М гидроксида натрия в воде (68 мкл, 0,27 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли MeOH и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=485,3$; вычисл. 485,3.

Пример 60. (3R)-1-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}пирролидин-3-ол



Стадия 1. Фенил-4-(метоксиметил)-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат

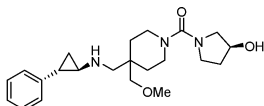


Фениловый эфир карбонохлоридной кислоты (45,7 мкл, 0,364 ммоль) добавляли к раствору 2,2,2-трифтор-N-{{4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил}метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетида (пример 35, стадия 6: 90 мг, 0,24 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,73 ммоль) в метиле хлориде (1,0 мл) при 0°C, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 30% EtOAc/Гексанами) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=491,2$; вычисл. 491,2.

Стадия 2. (3R)-1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}пирролидин-3-ол.

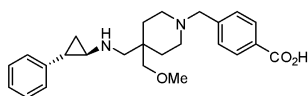
(3R)-пирролидин-3-ол (16 мг, 0,18 ммоль) добавляли к раствору фенил 4-(метоксиметил)-4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (18 мг, 0,037 ммоль) и триэтиламина (15 мкл, 0,11 ммоль) в диметилсульфоксиде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 135°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого промежуточного соединения 2,2,2-трифтор-N-((1-((R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбонил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-N-((1S,2R)-2-фенилциклопропил)ацетида в форме соли ТФУ. Промежуточное соединение растворяли в MeOH/ТГФ (0,2 мл/0,2 мл) и затем добавляли 6N. NaOH (0,6 мл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=388,3$; вычисл. 388,2.

Пример 61. (3S)-1-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}пирролидин-3-ол



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 60, заменяя (3S)-пирролидин-3-олом (3R)-пирролидин-3-ол на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=388,3$; вычисл. 388,2.

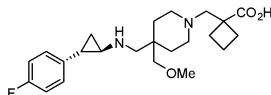
Пример 62. 4-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}бензойная кислота



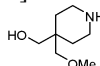
Смесь 4-карбометоксибензальдегида (20 мг, 0,12 ммоль), уксусной кислоты (5 мкл, 0,088 ммоль) и 2,2,2-трифтор-N-{{4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил}метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетида (пример 35, стадия 6: 30,0 мг, 0,0810 ммоль) в метиле хлориде (0,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (56

мг, 0,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный метил-4-((4-(метоксиметил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетидамидометил)пиперидин-1-ил)метил)бензоат растворяли в MeOH/ТГФ (0,1 мл/0,1 мл) и затем добавляли 6н. NaOH (0,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=409,2$; вычисл. 409,3.

Пример 63. 1-{{4-({[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота

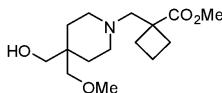


Стадия 1. [4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метанол



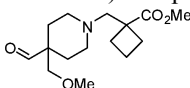
4,0 М Хлористый водород в диоксане (4,0 мл, 16 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 35, стадия 2: 1,0 г, 3,8 ммоль) в метиленхлориде (0,2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=160,1$; вычисл. 160,2.

Стадия 2. Метил-1-{{4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилат



N,N-Диизопропилэтиламин (0,82 мл, 4,71 ммоль) добавляли к смеси [4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метанола (0,50 г, 3,1 ммоль) (соль HCl, неочищенный продукт со стадии 1) в метиленхлориде (20 мл), затем добавляли метил-1-формилциклобутанкарбоксилат (0,68 г, 4,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,0 г, 9,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1 н. NaOH, водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=286,2$; вычисл. 286,1.

Стадия 3. Метил-1-{{4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилат



Диметилсульфоксид (0,28 мл, 4,0 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (0,17 мл, 2,0 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл) при -78°C в течение 10 мин.

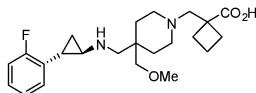
Смесь нагревали до -60°C в течение 25 мин, затем медленно добавляли раствор метил-1-{{4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоксилата (0,29 г, 1,0 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл), и затем нагревали до -45°C в течение 30 мин. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин 4 (1,4 мл, 7,9 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь выливали в холодную воду и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 10% MeOH/ CH_2Cl_2) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=284,2$; вычисл. 284,2.

Стадия 4. 1-{{4-({[(1R,2S)-2-(4-Фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил) пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота.

N,N-Диизопропилэтиламин (35 мкл, 0,20 ммоль) добавляли к смеси гидрохлорида (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамина (Eamine, cat#EN300-189082: 19 мг, 0,10 ммоль) в метиленхлориде (0,7 мл) с последующим добавлением метил-1-{{4-формил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил}метил} циклобутанкарбоксилата (42 мг, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (69 мг, 0,33 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH,

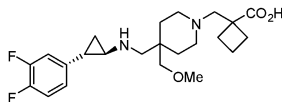
водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Промежуточное соединение метил-1-((4-(((1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил)амино)метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилата растворяли в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ (0,1 мл/0,2 мл), затем добавляли бн. NaOH (0,5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=405,3$; вычисл. 405,2.

Пример 64. 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил) пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



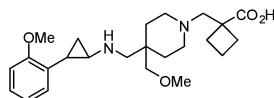
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 63, заменяя гидрохлоридом (1R,2S)-2-(2-фторфенил)циклопропанамина (Enamine, cat#EN300-189085) гидрохлорид (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамина на стадии 4. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{FN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=405,3$; вычисл. 405,3.

Пример 65. 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил) пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



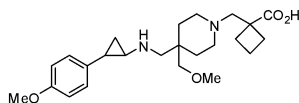
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 63, заменяя гидрохлоридом (1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропанамина (AstaTech, cat#65978) гидрохлорид (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамина на Стадии 4. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=423,2$; вычисл. 423,2.

Пример 66. 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[2-(2-метоксифенил)циклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными описанными в примере 63, заменяя гидрохлоридом 2-(2-метоксифенил)циклопропанамина (Enamine, cat#EN300-70572) гидрохлорид (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамина на стадии 4. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=417,3$; вычисл. 417,3.

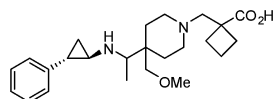
Пример 67. 1-{[4-(Метоксиметил)-4-({[2-(4-метоксифенил)циклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



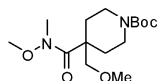
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными описанными в Примере 63, заменяя гидрохлоридом 2-(4-метоксифенил)циклопропанамина (Enamine, cat#EN300-72215)

гидрохлорид (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамина на Стадии 4. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=417,3$; вычисл. 417,2.

Пример 68. 1-{[4-(метоксиметил)-4-(1-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}этил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



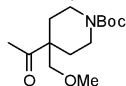
Стадия 1. трет-Бутил-4-(метоксиметил)-4-{[метокси(метил)амино]карбонил} пиперидин-1-карбоксилат



2,0 М хлорида изопропилмагния в ТГФ (3,0 мл, 6,0 ммоль) добавляли к смеси 1-трет-бутил-4-метил-4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (пример 35, стадия 1: 0,86 г, 3,0 ммоль) и N,O-

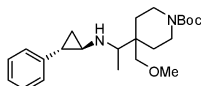
диметилгидроксиламина гидрохлорида (0,44 г, 4,5 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при -30°C . Полученную смесь нагревали до 0°C и перемешивали при указанной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Продукт очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 30% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением требуемого продукта (0,8 г, 84%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=217,2$; вычисл. 217,2.

Стадия 2. трет-Бутил-4-ацетил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



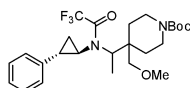
Бромид метилмагния (3,0 М в диэтиловом эфире, 2,0 мл, 6,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{{[метокси(метил)амино]карбонил}пиперидин-1-карбоксилата (0,95 г, 3,0 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C . Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 5 ч. Смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl , разбавляли этилацетатом, промывали водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (градиентное элюирование от 0 до 30% $\text{EtOAc}/\text{Гексан}$) с получением требуемого продукта (0,65 г, 80%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=172,1$; вычисл. 172,1.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(метоксиметил)-4-{{1-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}этил]пиперидин-1-карбоксилат



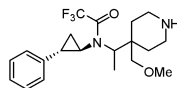
Смесь трет-бутил-4-ацетил-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (0,27 г, 1,0 ммоль), уксусной кислоты (85 мкл, 1,5 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (0,173 г, 1,30 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,64 г, 3,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии (градиентное элюирование от 0 до 8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=389,3$; вычисл. 389,3.

Стадия 4. трет-Бутил-4-(метоксиметил)-4-{{1-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилат



Трифторуксусный ангидрид (0,065 мл, 0,46 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{{1-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,31 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,16 мл, 0,93 ммоль) в метиленхлориде (3,0 мл) при 0°C . Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 20% $\text{EtOAc}/\text{Гексан}$) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=385,2$; вычисл. 385,1.

Стадия 5. 2,2,2-Трифтор-N-{{1-[[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]этил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



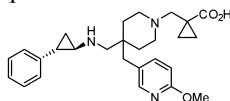
4,0 М Хлористый водород в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{{1-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]этил]пиперидин-1-карбоксилата (80,0 мг, 0,165 ммоль) в метиленхлориде (0,4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=385,2$; вычисл. 385,1.

Стадия 6. 1-{{[4-(метоксиметил)-4-{{1-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]этил]пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота.

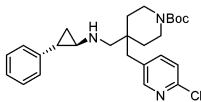
Метил-1-формилциклобутанкарбоксилат (пример 32, стадия 1: 22 мг, 0,16 ммоль) добавляли к сме-

си 2,2,2-трифтор-N-{1-[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]этил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (40,0 мг, 0,104 ммоль) и N,N-Диизопропилэтиламина (27 мкл, 0,16 ммоль) в метиленхлориде (0,8 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (72 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали 1н. NaOH, водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное промежуточное соединение метил-1-((4-(метоксиметил)-4-(1-(2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамидо)этил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилата растворяли в MeOH/ТГФ (0,2 мл/0,2 мл) и затем к реакционной смеси добавляли б.н. NaOH (0,6 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z=401,3; вычисл. 401,2.

Пример 69. 1-{[4-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота

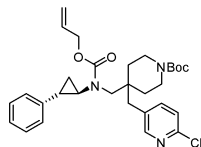


Стадия 1. трет-Бутил-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



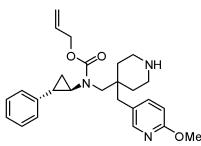
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, стадия 1-4, заменяя 2-хлор-5-(хлорметил)пиридином (Aldrich, cat#516910) α -бром-4-фтортолуол на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z=456,2; вычисл. 456,2.

Стадия 2. трет-Бутил-4-({[(Аллилокси)карбонил]((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино}метил)-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (1,1 г, 2,4 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляли аллилхлорформат (0,38 мл, 3,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,84 мл, 4,8 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 30% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z=484,2; вычисл. 484,2.

Стадия 3. Аллил-({4-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамат



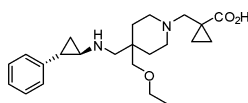
Смесь трет-бутил-4-({[(аллилокси)карбонил]((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино}метил)-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 0,65 ммоль) и метоксида натрия (25 мас.%, в MeOH, 1,48 мл, 6,48 ммоль) в метаноле (0,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли ДХМ, промывали водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 30% EtOAc в гексанах) с получением требуемого промежуточного соединения трет-бутил-4-(((аллилокси)карбонил)((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)-4-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперидин-1-карбоксилата. Промежуточное соединение растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли ТФУ (2 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали, и неочищенный титульный продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: m/z=436,3; вычисл. 436,2.

Стадия 4. 1-{[4-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Смесь трет-бутил-1-формилциклопропанкарбоксилата (пример 53, стадия 10: 18 мг, 0,10 ммоль),

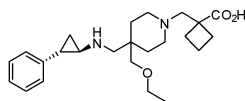
триэтил амина (19 мкл, 0,14 ммоль) и аллил-({4-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата (30 мг, 0,069 ммоль) в метиленхлориде (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (29 мг, 0,14 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли тетраис(трифенилфосфин)палладий(0) (6 мг, 0,005 ммоль) и N-этилэтанамин (56 мкл, 0,54 ммоль). Смесь продували азотом, затем перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением промежуточного соединения трет-бутил-1-((4-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]метил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропанкарбоксилата, который использовали без дальнейшей очистки. Промежуточное соединение растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали под вакуумом, и осадок очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=450,3$; вычисл. 450,2.

Пример 70. 1-{{4-(этоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота



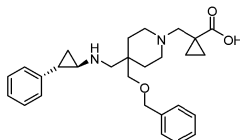
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 35, заменяя (хлорметокси)этаном метиловый эфир хлорметила на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=387,3$; вычисл. 387,2.

Пример 71. 1-{{4-(Этоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота



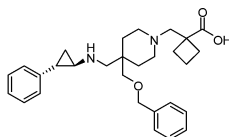
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 36, заменяя (хлорметокси)этаном метиловый эфир хлорметила. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=401,3$; вычисл. 401,2.

Пример 72. 1-{{4-[(Бензилокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота



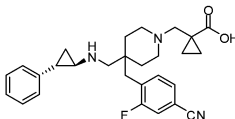
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, заменяя хлорметиловым эфиром бензила ос-бром-4-фтортолуол на стадии 1. Смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=449,3$; вычисл. 449,3.

Пример 73. 1-{{4-[(Бензилокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота



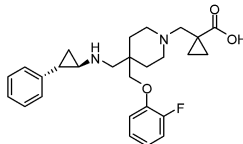
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 32, заменяя хлорметиловым эфиром бензила α -бром-4-фтортолуол. Смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=463,3$; вычисл. 463,3.

Пример 74. 1-{{4-(4-Циано-2-фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота

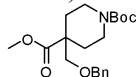


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 53, заменяя 4-(бромметил)-3-фторбензонитрилом (AstaTech, cat#54500) [4-(хлорметил)фенил]ацетонитрил на Стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=462,3$; вычисл. 462,3.

Пример 75. 1-{[4-[(2-Фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота

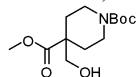


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил-4-[(бензилокси)метил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат



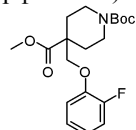
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, стадия 1, заменяя хлорметиловым эфиром бензила α-бром-4-фтортолуол. ЖХ-МС рассчитан для $C_{15}H_{22}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=264,2$; вычисл. 264,2.

Стадия 2. 1-трет-Бутил-4-метил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



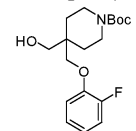
Палладий (10 мас.% на углероде, 880 мг, 0,83 ммоль) добавляли к раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-[(бензилокси)метил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,1 г, 5,8 ммоль) в метаноле (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали под положительным давлением водорода при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали через целит и промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_8H_{16}NO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=174,1$; вычисл. 174,2.

Стадия 3. 1-трет-Бутил-4-метил-4-[(2-фторфенокси)метил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат



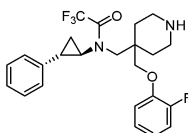
К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (555 мг, 2,03 ммоль), 2-фторфенола (Aldrich, cat#F12804) (0,16 мл, 1,8 ммоль) и трифенилфосфина (530 мг, 2,0 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли диизопропила азодикарбоксилат (0,40 мл, 2,0 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 65°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 25% EtOAc/Гексанами) с получением требуемого продукта в виде прозрачного масла (524 мг, 77%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{19}FNO_3$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=268,1$; вычисл. 268,2.

Стадия 4. трет-Бутил-4-[(2-фторфенокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-[(2-фторфенокси)метил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (524 мг, 1,43 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли 2,0 М тетрагидроборат лития в ТГФ (1,4 мл, 2,8 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой, разбавляли EtOAc, и органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{13}H_{19}FNO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=240,1$; вычисл. 240,2.

Стадия 5. 2,2,2-Трифтор-N-({4-[(2-фторфенокси)метил]пиперидин-4-ил} метил)-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



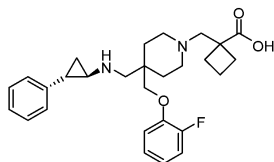
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, стадия 3-

6, заменяя трет-бутил-4-[(2-фторфенокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилатом (со стадии 4) трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат на стадии 3. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{27}F_4N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=451,2$; вычисл. 451,3.

Стадия 6. 1-{[4-[(2-Фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

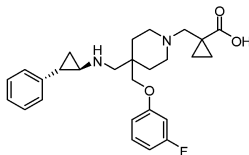
К раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-[(2-фторфенокси)метил]пиперидин-4-ил)метил-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (31 мг, 0,069 ммоль) и трет-бутил-1-формилциклопропанкарбоксилата (пример 53, стадия 10: 18 мг, 0,10 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл) добавляли уксусную кислоту (4,3 мкл, 0,075 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (48 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный трет-бутил-1-((4-((2-фторфенокси)метил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропанкарбоксилат растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (0,62 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем концентрировали под вакуумом. Неочищенную 1-((4-((2-фторфенокси)метил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропанкарбоновую кислоту растворяли в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл) и затем добавляли 1н. NaOH (0,75 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=453,3$; вычисл. 453,2.

Пример 76. 1-{[4-[(2-Фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



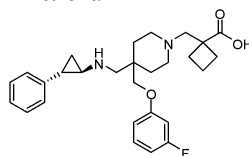
К раствору 2,2,2-трифтор-N-(4-[(2-фторфенокси)метил]пиперидин-4-ил)метил-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 15, стадия 5: 35 мг, 0,077 ммоль) и метил-1-формилциклобутанкарбоксилата (пример 32, стадия 1: 16 мг, 0,12 ммоль) в метиленхлориде (0,6 мл) добавляли уксусную кислоту (4,7 мкл, 0,083 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (53 мг, 0,25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный метил-1-((4-((2-фторфенокси)метил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамидо)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилат растворяли в MeOH (0,5 мл) и ТГФ (0,5 мл), затем добавляли 6 н. NaOH (0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{36}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=467,3$; вычисл. 467,3.

Пример 77. 1-{[4-[(3-Фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота



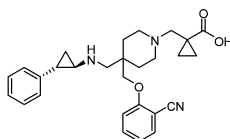
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 15 (используя 3-фторфенол (Aldrich, cat#F13002) для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{27}H_{34}FN_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=453,3$; вычисл. 453,2.

Пример 78. 1-{[4-[(3-Фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



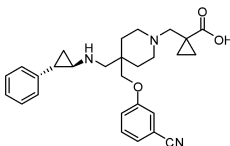
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 16 и примере 15 (используя 3-фторфенол для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{36}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=467,3$; вычисл. 467,3.

Пример 79. 1-{[4-[(2-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота



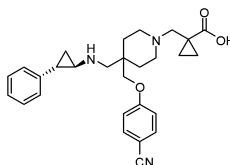
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 15, используя 2-гидроксibenзонитрил (Aldrich, cat#141038) для замены 2-фторфенола на стадии 3. Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=460,3$; вычисл. 460,3.

Пример 80. 1-{[4-[(3-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота



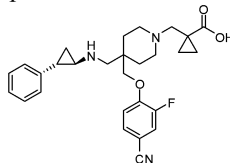
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 15, используя 3-гидроксibenзонитрил (Aldrich, cat#C93800) для замены 2-фторфенола на стадии 3. Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=460,3$; вычисл. 460,3.

Пример 81. 1-{[4-[(4-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота



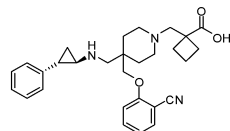
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 15, используя 4-гидроксibenзонитрил (Aldrich, cat#C94009) для замены 2-фторфенола на стадии 3. Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{34}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=460,3$; вычисл. 460,2.

Пример 82. 1-{[4-[(4-Циано-2-фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопропанкарбоновая кислота



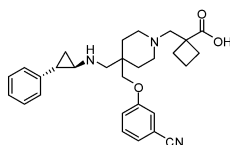
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 15, используя 3-фтор-4-гидроксibenзонитрил (Oakwood, cat#013830) для замены 2-фторфенола на сСтадии 3. Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{33}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=478,3$; вычисл. 478,2.

Пример 83. 1-{[4-[(2-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



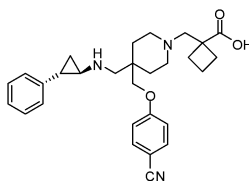
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 16 и примере 15 (используя 2-цианофенол (Aldrich, cat#141038) для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=474,3$; вычисл. 474,3.

Пример 84. 1-{[4-[(3-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота



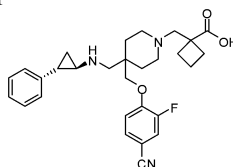
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 16 и примере 15 (используя 3-цианофенол (Aldrich, cat#C93800) для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=474,3$; вычисл. 474,3.

Пример 85. 1-{{4-[(4-Цианофенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота



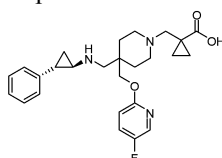
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 16 и Примере 15 (используя 4-цианофенол (Aldrich, cat#C94009) для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=474,3$; вычисл. 474,3.

Пример 86. 1-{{4-[(4-Циано-2-фторфенокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота

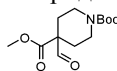


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 16 и примере 15 (используя 3-фтор-4-гидроксibenзонитрил (Oakwood, cat#013830) для замены 2-фторфенола на стадии 3). Смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{35}FN_3O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=492,3$; вычисл. 492,3.

Пример 87. 1-{{4-{{(5-Фторпиридин-2-ил)окси}метил}-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота

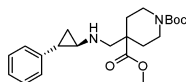


Стадия 1. 1-трет-Бутил-4-метил 4-формилпиперидин-1,4-дикарбоксилат



Диметилсульфоксид (2,5 мл, 35 ммоль) в метиленхлориде (17 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (1,5 мл, 17 ммоль) в метиленхлориде (17 мл) при -78°C в течение 20 мин, и затем реакционную смесь нагревали до -60°C в течение 25 мин. Медленно добавляли 1-трет-бутил-4-метил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (пример 15, Стадия 2: 2,39 г, 8,74 ммоль) в ДХМ (30 мл), и затем реакционную смесь нагревали до -45°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Добавляли триэтиламин (9,8 мл, 70 ммоль), и затем реакционную смесь нагревали до 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением требуемого неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_8H_{14}NO_3$ $[M-\text{Boc}+2H]^+$: $m/z=172,1$; вычисл. 172,2.

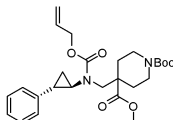
Стадия 2. 1-трет-Бутил-4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



Смесь (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (1,30 г, 9,79 ммоль), 1-трет-бутил 4-метил-4-формилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,37 г, 8,74 ммоль) и уксусной кислоты (2,0 мл, 35 ммоль) в ме-

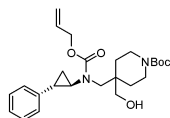
тиленхлориде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, и к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (4,1 г, 19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=389,2$; вычисл. 389,1.

Стадия 3. 1-трет-Бутил-4-метил-4-({[(аллилокси)карбонил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



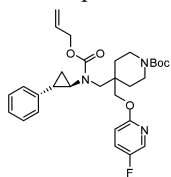
Аллилхлорформат (1,4 мл, 13 ммоль) добавляли к раствору продукта со стадии 2 и триэтиламина (3,0 мл, 22 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование этилацетатом в гексанах (0-25%)) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z=373,2$; вычисл. 373,2.

Стадия 4. трет-Бутил-4-({[(аллилокси)карбонил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



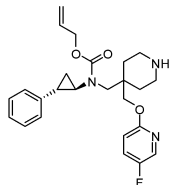
Лития тетрагидроалюминат (1M в ТГФ, 4,5 мл, 4,5 ммоль) добавляли к раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-({[(аллилокси)карбонил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,13 г, 4,51 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до -20°C и перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч. Смесь гасили NaHCO_3 (вод.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование ЕА в гексанах (0-40%)) с получением требуемого продукта (1,04 г, 52%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}-\text{Boc}+2\text{H}]^+$: $m/z=345,2$; вычисл. 345,2.

Стадия 5. трет-Бутил-4-({[(аллилокси)карбонил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)-4-({[(5-фторпиридин-2-ил)окси]метил} пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-({[(аллилокси)карбонил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (208 мг, 0,468 ммоль), 5-фторпиридин-2-ола (Aldrich, cat#753181) (106 мг, 0,936 ммоль) и трифенилфосфина (245 мг, 0,936 ммоль) в толуоле (5 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли диизопропила азодикарбоксилат (0,19 мл, 0,94 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи, затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 35% EtOAc в гексанах) с получением требуемого продукта (249 мг, 99%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}]^+$: $m/z=484,2$; вычисл. 484,2.

Стадия 6. Аллил-[(4-({[(5-фторпиридин-2-ил)окси]метил} пиперидин-4-ил)метил][(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамат



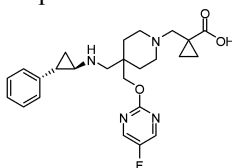
Продукт со стадии 5 растворяли в метиленхлориде (2,0 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ДХМ, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали соевым раствором, затем высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=440,2$; вычисл. 440,3.

Стадия 7. 1- $\{4-\{[(5\text{-Фторпиридин-2-ил)окси}]метил\}-4-([[(1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил}]амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоновая кислота.

К раствору трет-бутил-1-формилциклопропанкарбоксилата (пример 53, стадия 10: 27 мг, 0,16 ммоль) и аллил- $\{4-\{[(5\text{-фторпиридин-2-ил)окси}]метил\}$ пиперидин-4-ил $\}$ метил $\}$ [(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата (47 мг, 0,11 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) добавляли уксусную кислоту (6,6 мкл, 0,12 ммоль).

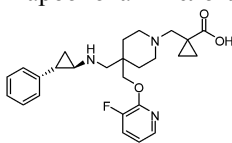
Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (45 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный трет-бутил-1- $\{4-([[(4-([[(5\text{-фторпиридин-2-ил)окси}]метил\})карбонил])((1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил})амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоксилат растворяли в тетрагидрофуране (2,0 мл), добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (10 мг, 0,009 ммоль) и N-этилэтанамин (0,06 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь продували азотом, затем перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный трет-бутил-1- $\{4-([[(5\text{-фторпиридин-2-ил)окси}]метил\}-4-([[(1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил}]амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоксилат растворяли в метиленхлориде (1,5 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=454,3$; вычисл. 454,2.

Пример 88. 1- $\{4-\{[(5\text{-Фторпиридин-2-ил)окси}]метил\}-4-([[(1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил}]амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоновая кислота



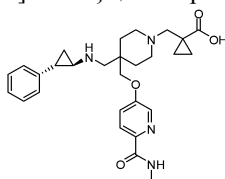
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 81, заменяя 5-фторпиридин-2-олом (Aldrich, cat#656445) 5-фторпиридин-2-ол на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=455,2$; вычисл. 455,3.

Пример 89. 1- $\{4-\{[(3\text{-Фторпиридин-2-ил)окси}]метил\}-4-([[(1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил}]амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоновая кислота



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 81, заменяя 3-фторпиридин-2-олом (AstaTech, cat#22417) 5-фторпиридин-2-ол на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{FN}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=454,3$; вычисл. 454,2.

Пример 90. 1- $\{4-\{[(6-[(\text{Метиламино})карбонил]пиридин-3-ил\}окси]метил\}-4-([[(1R,2S)\text{-2-фенилциклопропил}]амино\})метил\}$ пиперидин-1-ил $\}$ метил $\}$ циклопропанкарбоновая кислота

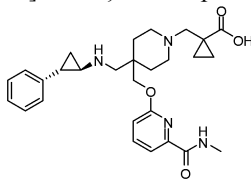


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 81, заменяя 5-гидрокси-N-метилпиколинамидом (AstaTech, cat#24328) 5-фторпиридин-2-ол на стадии 5.

Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением

ем требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z=493,3$; вычисл. 493,3.

Пример 91. 1-{{4-[(6-[(Метиламино)карбонил]пиридин-2-ил)окси]метил}-4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота



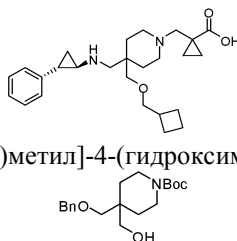
Стадия 1. 6-Гидрокси-N-метилпиколинамид.

Смесь метил-6-гидроксипиридин-2-карбоксилата (Aldrich, cat#ANV00114: 412 мг, 2,69 ммоль) и метиламина (40% масс, в воде, 4,0 мл, 36 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_7H_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=153,1$; вычисл. 153,1.

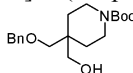
Стадия 2. 1-{{4-[(6-[(Метиламино)карбонил]пиридин-2-ил)окси]метил}-4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 81, заменяя 6-гидрокси-N-метилпиколинамидом (продукт со стадии 1) 5-фторпиридин-2-ол на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{37}N_4O_4$ $[M+H]^+$: $m/z=493,3$; вычисл. 493,3.

Пример 92. 1-{{4-[(Циклобутилметокси)метил]-4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота

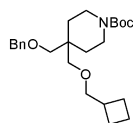


Стадия 1. трет-Бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



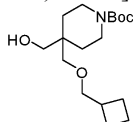
Лития тетрагидроалюминат (1М в ТГФ, 28 мл, 28 ммоль) добавляли к раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-[(бензилокси)метил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата [пример 15, стадия 1: 10,0 г, 27,5 ммоль] в тетрагидрофуране (200 мл) при -78°C . Реакционную смесь нагревали до -20°C и перемешивали при этой температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO_3 (вод.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование при помощи EtOAc в гексанах (0-40%)) с получением требуемого продукта (4,3 г, 46%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{22}NO_2$ $[M-\text{Boc}+2H]^+$: $m/z=236,2$; вычисл. 236,1.

Стадия 2. трет-Бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-1-карбоксилат



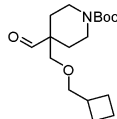
К раствору трет-бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) добавляли NaH (60 мас.% в минеральном масле, 180 мг, 4,5 ммоль), указанный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли (бромметил)циклобутан (Aldrich, cat#441171) (670 мкл, 6,0 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и гасили водой, и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование при помощи EtOAc в гексанах (0-20%)) с получением требуемого продукта (130 мг, 11%). ЖХ-МС рассчитан для $C_{19}H_{30}NO_2$ $[M-\text{Boc}+2H]^+$: $m/z=304,2$; вычисл. 304,2.

Стадия 3. трет-Бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



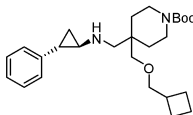
К раствору трет-бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,32 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли палладий на активированном углероде (10 мас.%, 30 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч под положительным давлением водорода, затем фильтровали через слой целита и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{12}H_{24}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=214,2$; вычисл. 214,2.

Стадия 4. трет-Бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-формилпиперидин-1-карбоксилат



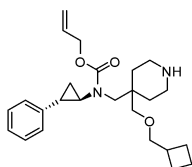
Диметилсульфоксид (140 мкл, 1,9 ммоль) добавляли к раствору оксалилхлорида (81 мкл, 0,96 ммоль) в метиленхлориде (1 мл) при -78°C в течение 5 мин, и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, затем медленно добавляли раствор трет-бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,32 ммоль) в метиленхлориде (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при -75°C в течение 60 мин, затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,67 мл, 3,8 ммоль). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Объединенные экстракты промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{12}H_{22}NO_2$ $[M-Boc+2H]^+$: $m/z=212,2$; вычисл. 212,1.

Стадия 5: трет-Бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (неочищенный продукт со стадии 4: 100 мг, 0,32 ммоль), уксусной кислоты (27 мкл, 0,48 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (52 мг, 0,38 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (140 мг, 0,64 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , 1н. NaOH , водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=429,3$; вычисл. 429,3.

Стадия 6. Аллил-{4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-4-ил}метил[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамат



К раствору трет-бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,33 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли аллилхлорформат (69 мкл, 0,65 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,65 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование при помощи EtOAc в гексанах (0-20%)) с получением требуемого промежуточного соединения (трет-бутил-4-(((аллилокси)карбонил)((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)-4-((циклобутилметокси)метил)пиперидин-1-карбоксилат, 150 мг). Промежуточное соединение растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=413,3$; вычисл. 413,2.

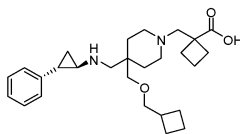
Стадия 7. 1-{[4-[(Циклобутилметокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Смесь трет-бутил-1-формилциклопропанкарбоксилата (12 мг, 0,073 ммоль), триэтиламина (14 мкл, 0,097 ммоль) и аллил-{4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-4-ил}метил[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата (20,0 мг, 0,0485 ммоль) в метиленхлориде (0,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборогидрид натрия (20 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом,

промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором.

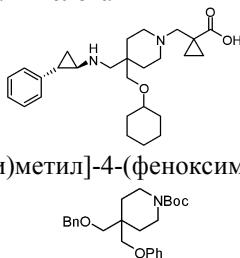
Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный трет-бутил-1-((4-(((аллилокси)карбонил)((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)-4-((циклобутилметокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропанкарбоксилат растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (6 мг, 0,005 ммоль) и N-этилэтанамин (56 мкл, 0,54 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, затем перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный трет-бутил-1-((4-((циклобутилметокси)метил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклопропанкарбоксилат растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=427,3$; вычисл. 427,2.

Пример 93. 1-{{4-[(Циклобутилметокси)метил]-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)}метил}пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота

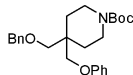


Смесь метил-1-формилциклобутанкарбоксилата (пример 32, стадия 1: 10 мг, 0,073 ммоль), триэтил амина (14 мкл, 0,097 ммоль) и аллил-({4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата (пример 92, стадия 6: 20 мг, 0,049 ммоль) в метиленхлориде (0,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем к реакционной смеси добавляли триацетоксиборогидрид натрия (20 мг, 0,097 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Слои разделяли, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный метил-1-((4-(((аллилокси)карбонил)((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)-4-((циклобутилметокси)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилат растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (6 мг, 0,005 ммоль) и N-этилэтанамин (56 мкл, 0,54 ммоль). Полученную реакционную смесь продували азотом, затем перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный метил-1-((4-((циклобутилметокси)метил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)метил)циклобутанкарбоксилат растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем к полученному раствору добавляли гидроксид лития, моногидрат (20 мг) в воде (0,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=441,3$; вычисл. 441,3.

Пример 94. 1-{{4-[(Циклогексилокси)метил]-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)}метил}пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота

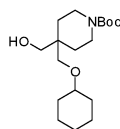


Стадия 1. трет-Бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-(феноксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 53, стадия 1: 450 мг, 1,34 ммоль), фенола (252 мг, 2,68 ммоль) и трифенилфосфина (704 мг, 2,68 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли диизопропила азодикарбоксилат (560 мкл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование при помощи EtOAc в гексанах (0-20%)) с получением требуемого продукта (530 мг, 96%). ЖХ-МС рассчитан для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: $m/z=312,2$; вычисл. 312,1.

Стадия 2. трет-Бутил-4-[(циклогексилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат

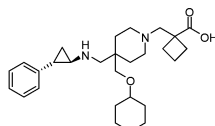


К раствору трет-бутил-4-[(бензилокси)метил]-4-(феноксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (530 мг, 1,3 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий (10% масс, на активированном угле, 138 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч под положительным давлением водорода, затем фильтровали через слой целита и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(феноксиметил)пиперидин-1-карбоксилат растворяли в MeOH (20 мл), затем к полученному раствору добавляли родий (5 мас.%, на активированном угле, 535 мг, 0,26 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода под давлением 45 фунтов на кв. дюйм (3,06 атм) в течение 3 дней. Смесь фильтровали через слой целита и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный титульный продукт со стадии 2 использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для $C_{14}H_{26}NO_4$ $[M-tBu+2H]^+$: $m/z=272,2$; вычисл. 272,1.

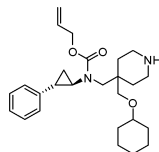
Стадия 3. 1-{{4-[(Циклогексилокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота.

Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 92, стадия 4-7, начиная с трет-бутил-4-[(циклогексилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{27}H_{41}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=441,3$; вычисл. 441,3.

Пример 95. 1-{{4-[(Циклогексилокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота



Стадия 1. Аллил-({4-[(циклогексилокси)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамат

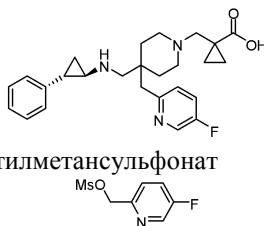


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 92, стадия 4-6, начиная с трет-бутил-4-[(циклогексилокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (пример 94, стадия 2) вместо трет-бутил-4-[(циклобутилметокси)метил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=427,3$; вычисл. 427,3.

Стадия 2. 1-{{4-[(Циклогексилокси)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклобутанкарбоновая кислота.

Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 93, начиная с аллил-({4-[(циклогексилокси)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата вместо аллил-({4-[(циклобутилметокси)метил]пиперидин-4-ил}метил)[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]карбамата. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{43}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=455,3$; вычисл. 455,3.

Пример 96. 1-{{4-[(5-Фторпиридин-2-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}метил}циклопропанкарбоновая кислота



Стадия 1. (5-Фторпиридин-2-ил)метилметансульфонат

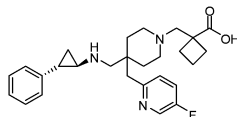
Метансульфонилхлорид (0,91 мл, 12 ммоль) добавляли к смеси (5-фторпиридин-2-ил)метанола (Pharmablock, cat#PB112906) (1,00 г, 7,87 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,0 мл, 12 ммоль) в метиле хлориде (20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование при помощи этилацетата в гексанах (0-55%)) с получением требуемого продукта (0,63 г, 39%). ЖХ-МС рассчитан для $C_7H_9FNO_3S$ $[M+H]^+$:

$m/z=206,0$; вычисл. 206,1.

Стадия 2. 1-{[4-[(5-Фторпирдин-2-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота.

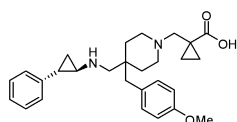
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, заменяя (5-фторпирдин-2-ил)метилметансульфонат α -бром-4-фтортолуол на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{26}H_{33}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=438,3$; вычисл. 438,2.

Пример 97. 1-{[4-[(5-Фторпирдин-2-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



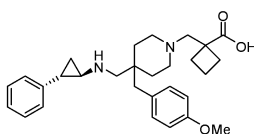
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 32 и примере 31, заменяя (5-фторпирдин-2-ил)метилметансульфонат α -бром-4-фтортолуол на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{27}H_{35}FN_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=452,3$; вычисл. 452,2.

Пример 98. 1-{[4-(4-Метоксибензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклопропанкарбоновая кислота



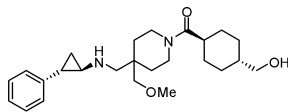
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 31, заменяя п-метоксибензилхлоридом α -бром-4-фтортолуол на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{28}H_{37}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=449,3$; вычисл. 449,2.

Пример 99. 1-{[4-(4-Метоксибензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил}циклобутанкарбоновая кислота



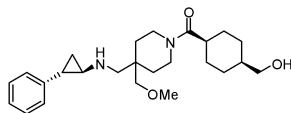
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными для синтеза из примера 32 и примера 31, заменяя п-метоксибензилхлоридом α -бром-4-фтортолуол на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{29}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=463,3$; вычисл. 463,3.

Пример 100. (транс-4-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}циклогексил)метанол



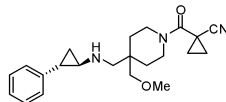
Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (33 мг, 0,075 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 20 мг, 0,06 ммоль), транс-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновой кислоты (TCI America, cat#H1243: 13 мг, 0,080 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл), после чего добавляли триэтиламин (26 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный 2,2,2-трифтор-N-((1-(4-(гидроксиметил)циклогексанкарбонил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамид растворяли в ТГФ (1 мл), затем добавляли 2н. $NaOH$ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, органическую фазу отделяли, подкисляли ТФУ и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=415,3$; вычисл. 415,3.

Пример 101. (цис-4-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}циклогексил)метанол



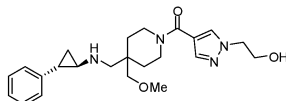
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 100, заменяя цис-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновой кислотой (TCI America, cat#H1242) транс-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{25}H_{39}N_2O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=415,3$; вычисл. 415,3.

Пример 102. 1-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}циклопропанкарбонитрил

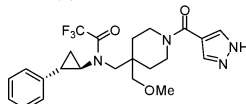


Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 100, заменяя 1-цианоциклопропанкарбоновой кислотой (Aldrich, cat#343390) транс-4-(гидроксиметил)циклогексанкарбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода + ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{30}N_3O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=368,2$; вычисл. 368,1.

Пример 103. 2-(4-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1H-пиразол-1-ил)этанол



Стадия 1. 2,2,2-Трифтор-N-{[4-(метоксиметил)-1-(1H-пиразол-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид

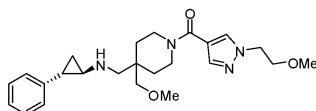


N,N-Диизопропилэтиламин (0,59 мл, 3,4 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R, 2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 0,50 г, 1,3 ммоль), 1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Ark Pharm, cat#AK-25877: 0,18 г, 1,6 ммоль) и бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (0,71 г, 1,6 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем (градиентное элюирование от 0 до 5% MeOH в ДХМ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{28}F_3N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=465,2$; вычисл. 464,9.

Стадия 2. 2-(4-{[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1H-пиразол-1-ил)этанол.

Смесь 2,2,2-трифтор-N-{[4-(метоксиметил)-1-(1H-пиразол-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (50. мг, 0,11 ммоль), 2-бромэтанола (30 мг, 0,2 ммоль), карбоната цезия (70 мг, 0,22 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный 2,2,2-трифтор-N-((1-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-карбонил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли 2н. NaOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{33}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=413,3$; вычисл. 413,0.

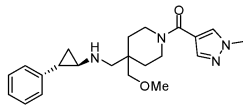
Пример 104. (1R,2S)-N-{[1-{[1-(2-Метоксиэтил)-1H-пиразол-4-ил]карбонил}-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-2-фенилциклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 103, заменяя 1-бром-2-метоксиэтаном 2-бромэтанол на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-

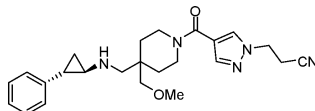
ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{35}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=427,3$; вычисл. 427,0.

Пример 105. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)карбонил]пиперидин-4-ил)метил-2-фенилциклопропанамин



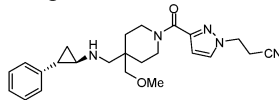
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 103, заменяя метилиодидом 2-бромэтанол на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{22}H_{31}N_4O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=383,2$; вычисл. 383,2.

Пример 106. 3-(4-{4-(метоксиметил)-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил



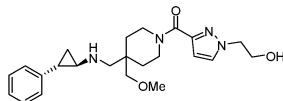
Реакционную смесь 2,2,2-трифтор-N-{4-(метоксиметил)-1-(1Н-пиразол-4-илкарбонил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 103, стадия 1: 30. мг, 0,064 ммоль) и 2-пропеннитрила (4,5 мг, 0,084 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный N-((1-(1-(2-цианоэтил)-1Н-пиразол-4-карбонил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил) ацетамид растворяли в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл), затем добавляли раствор гидроксида лития, моногидрат (0,0083 г, 0,20 ммоль) в воде (1 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{32}N_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=422,3$; вычисл. 422,2.

Пример 107. 3-(3-{4-(Метоксиметил)-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-ил)пропаннитрил



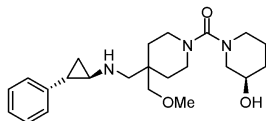
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 106 и примере 103, стадия 1, заменяя 1Н-пиразол-3-карбоновой кислотой 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту на стадии 1 примера 103. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{32}N_5O_2$ $[M+H]^+$: $m/z=422,3$; вычисл. 422,2.

Пример 108. 2-(3-{4-(Метоксиметил)-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-ил)этанол



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 103, заменяя 1Н-пиразол-3-карбоновой кислотой 1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{33}N_4O_3$ $[M+H]^+$: $m/z=413,3$; вычисл. 413,2.

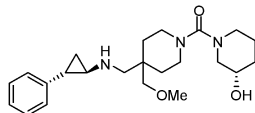
Пример 109. (3R)-1-{4-(Метоксиметил)-4-([(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]карбонил}пиперидин-3-ол



Фосген (15 мас.%, в толуоле, 80 мкл, 0,1 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-{4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 35, стадия 6: 30 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1,2 мл) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный 4-(метоксиметил)-4-((2,2,2-трифтор-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетида)метил)пиперидин-1-карбонилхлорид растворяли в ацетонитриле (1 мл), затем

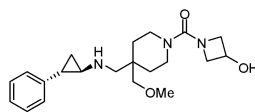
добавляли (3R)-пиперидин-3-ол {PharmaBlock, cat#PB00798: 12 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламин (20 мкл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2н. NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z=402,3; вычисл. 402,3.

Пример 110. (3S)-1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}карбонил}пиперидин-3-ол



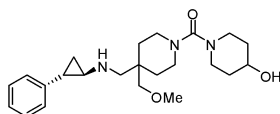
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 109, заменяя (3S)-пиперидин-3-олом (PharmaBlock, cat#PB00799) (3R)-пиперидин-3-ол. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z=402,3; вычисл. 402,2.

Пример 111. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}карбонил}азетидин-3-ол



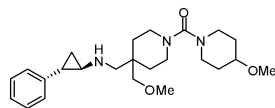
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 109, заменяя гидрохлоридом азетидин-3-ола (Oakwood, cat#013898) (3R)-пиперидин-3-ол. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{32}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z=374,2; вычисл. 374,2.

Пример 112. 1-{{4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил}карбонил}пиперидин-4-ол



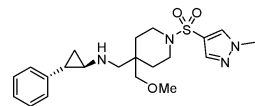
Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 109, заменяя 4-гидроксипиперидином (Aldrich, cat#128775) (3R)-пиперидин-3-ол. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{23}H_{36}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z=402,3; вычисл. 402,3.

Пример 113. (1R,2S)-N-({4-(Метоксиметил)-1-[(4-метоксипиперидин-1-ил)карбонил]пиперидин-4-ил}метил)-2-фенилциклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в Примере 109, заменяя 4-метоксипиперидином (Acros Organics, cat#39339) (3R)-пиперидин-3-ол. Реакционную смесь очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{24}H_{38}N_3O_3$ $[M+H]^+$: m/z=416,3; вычисл. 416,3.

Пример 114. (1R,2S)-N-({4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил}метил)-2-фенилциклопропанамин

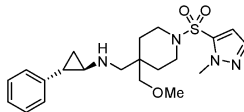


К раствору 2,2,2-трифтор-N-{{4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил}метил}-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида [пример 35, стадия 6: 30 мг, 0,08 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорид (ChemBridge, cat#4035233: 18 мг, 0,097 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный 2,2,2-трифтор-N-((4-(метоксиметил)-1-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил)пиперидин-4-ил)метил)-N-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)ацетамид растворяли в ТГФ (1 мл), затем добавляли 1,0 М гидроксид натрия в воде (1 мл, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп.-ВЭЖХ (pH 2,

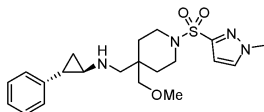
ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{31}N_4O_3S [M+H]^+$: $m/z=419,2$; вычисл. 419,2.

Пример 115. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 114, заменяя 1-метил-1H-пиразол-5-сульфонилхлоридом (MayBridge, cat#CC62303) 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорид. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{31}N_4O_3S [M+H]^+$: $m/z=419,2$; вычисл. 419,2.

Пример 116. (1R,2S)-N-(4-(Метоксиметил)-1-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)сульфонил]пиперидин-4-ил)метил)-2-фенилциклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, сходных с описанными в примере 114, заменяя 1-метил-1H-пиразол-3-сульфонилхлоридом (MayBridge, cat#CC48303) 1-метил-1H-пиразол-4-сульфонилхлорид. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH 2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для $C_{21}H_{31}N_4O_3S [M+H]^+$: $m/z=419,2$; вычисл. 419,1.

Пример А. Биохимический анализа гистоновой деметилазы LSD1.

Деметилазный анализ LANCE LSD1/KDM1A - 10 мкл 1 нМ фермента LSD-1 (ENZO BML-SE544-0050) в аналитическом буфере (50 мМ Трис, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 25 мМ NaCl, 5 мМ DTT) предварительно инкубировали в течение 1 ч при 25°C с 0,8 мкл соединения/ДМСО, точно размещенных в черных 384-луночных полистирольных планшетах. Реакции начинали путем добавления 10 мкл аналитического буфера, содержащего 0,4 мкМ меченого биотином белкового субстрата гистона H3 (Biotin-labeled Histone H3 peptide substrate): ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID N0:1 (AnaSpec 64355), и инкубировали в течение 1 ч при 25°C. Реакции останавливали путем добавления 10 мкл детектирующего буфера 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100), обогащенного 1,5 нМ антителом Eu-anti-unmodified H3K4 (PerkinElmer TRF0404) и 225 нМ Ультра-Стрептавидином LANCE (PerkinElmer TRF102), а также 0,9 мМ Транилципромин-HCl (Millipore 616431). После остановки реакций планшеты инкубировали в течение 30 мин и считывали при помощи планшет-ридера PHERAstar FS (BMG Labtech). Соединения со значениями IC_{50} 1 мкМ или менее считали активными. Значения IC_{50} для примеров соединений приведены в табл.1 (+ относится к $IC_{50} \leq 100$ нМ; ++ относится к $IC_{50} > 100$ нМ и ≤ 500 нМ).

Таблица 1

Пример №	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	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+
37	+

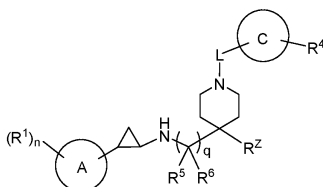
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+

72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
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	+

Различные модификации настоящего изобретения, помимо описанных в настоящей заявке, будут очевидны специалистам в данной области из приведенного выше описания. Предполагается также, что подобные модификации подпадают под объем охраны приложенной формулы изобретения. Каждая ссылка, включая все патенты, патентные заявки и публикации, приведенная в настоящей заявке, включена в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой фенил;

кольцо C представляет собой циклобутил или циклопентил;

L представляет собой C₁₋₄ алкилен;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила и -O-(C₁₋₆ алкила);

R⁵ представляет собой H;

R⁶ представляет собой H, CN или C₁₋₄ алкил;

R² представляет собой C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкил- или (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, где каждый C₁₋₄ алкил, фенил-C₁₋₄ алкил-, C₃₋₆ циклоалкил, C₃₋₆ циклоалкил-C₁₋₄ алкил- или (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил- необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из CN, галогена, C₁₋₆ алкокси, C₁₋₄ цианоалкила и C(O)NH (C₁₋₆ алкил);

R⁴ представляет собой COOH или COO(C₁₋₆ алкил);

каждый 5-6-членный гетероарил содержит углерод и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

n равен 0, 1 или 2 и

q равен 1.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 0.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 1.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 2.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R¹ независимо выбран из галогена и -O-(C₁₋₆ алкил).

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R¹ независимо выбран из F и метокси.

7. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁶ выбран из H и C₁₋₄ алкила.

9. Соединение по любому из пп.1-6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R⁶ представляет собой метил.

10. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой -(CH₂)_r-, где r равен 1, 2 или 3.

11. Соединение по любому из пп.1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L представляет собой -CH₂-.

12. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой циклопентил.

13. Соединение по любому из пп.1-11 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой циклобутил.

14. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой C₁₋₄ алкил.

15. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой фенил-C₁₋₄ алкил-, замещенный фтором или цианометиллом.

16. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой C₁₋₄ алкил, замещенный метокси или CN.

17. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R² представляет собой (5-6-членный гетероарил)-C₁₋₄ алкил-, замещенный метокси или F.

18. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся

тем, что R^z представляет собой цианометил.

19. Соединение по любому из пп.1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^z представляет собой метоксиметил.

20. Соединение по любому из пп.1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее транс-конфигурацию в части дизамещенной циклопропильной группы, показанной в формуле по п.1.

21. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

1-{[4-(4-фторбензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота; и

1-{[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

22. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(2-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(3,4-дифторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-(3-цианобензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-(4-метоксибензил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-(метоксиметил)-4-({[2-(2-метоксифенил)циклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-(метоксиметил)-4-({[2-(4-метоксифенил)циклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-(метоксиметил)-4-(1-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}этил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

1-{[4-[(5-фторпиперидин-2-ил)метил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота; и

1-{[4-[4-(цианометил)бензил]-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновая кислота;

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

23. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопентанкарбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклопентанкарбоновую кислоту.

25. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту.

27. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

28. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-({[(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил]амино}метил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту.

29. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(этоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Соединение по п.1, которое представляет собой 1-{[4-(этоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]метил} циклобутанкарбоновую кислоту.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-23, 25, 27 или 29, или его фармацевтически приемлемую соль, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

32. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.24, 26, 28 или 30 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

33. Способ ингибирования LSD1, включающий приведение соединения по любому из пп.1-23, 25, 27 или 29, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.24, 26, 28 или 30 in vitro в контакт с указанным LSD1.

34. Способ ингибирования LSD1, включающий приведение фармацевтической композиции по п.31

или 32 in vitro в контакт с указанным LSD1.

35. Способ лечения ракового заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23, 25, 27 или 29, или его фармацевтически приемлемой соли, или соединения по любому из пп.24, 26, 28 или 30.

36. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой гематологическое раковое заболевание.

37. Способ по п.36, отличающийся тем, что гематологическое раковое заболевание выбрано из острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелобластного лейкоза (AML), острого промиелоцитарного лейкоза (APL), хронического лимфолейкоза (CLL), хронического миелолейкоза (CML), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы из клеток мантии, неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ET)) или множественной миеломы.

38. Способ по п.36, отличающийся тем, что гематологическое раковое заболевание представляет собой рецидивную или рефрактерную неходжкинскую лимфому или рецидивную фолликулярную неходжкинскую лимфому.

39. Способ по п.36, отличающийся тем, что гематологическое раковое заболевание представляет собой острый миелобластный лейкоз.

40. Способ по п.36, отличающийся тем, что гематологическое раковое заболевание представляет собой первичный миелофиброз.

41. Способ по п.36, отличающийся тем, что гематологическое раковое заболевание представляет собой миелодиспластический синдром.

42. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой саркому, рак легкого, рак желудочно-кишечного тракта, рак мочеполовых путей, рак печени, рак кости, рак нервной системы, гинекологический рак или рак кожи.

43. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой рак молочной железы, рак яичников или рак предстательной железы.

44. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой рак легкого.

45. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой бронхогенную карциному, альвеолярную карциному, аденому бронха, хондроматозную гамартому или мезотелиому.

46. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

47. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой саркому Юинга.

48. Способ по п.35, отличающийся тем, что раковое заболевание представляет собой недифференцированный мелкоклеточный рак легкого.

49. Способ лечения ракового заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.31 или 32.

