

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 042621

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2023.03.06

(21) Номер заявки  
201691594

(22) Дата подачи заявки  
2015.02.12

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 413/06 (2006.01)  
C07D 417/14 (2006.01)  
C07D 211/98 (2006.01)  
A61K 31/445 (2006.01)

(54) ЦИКЛОПРОПИЛАМИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ LSD1

(31) 61/939,458; 62/061,258

(32) 2014.02.13; 2014.10.08

(33) US

(43) 2017.02.28

(86) PCT/US2015/015635

(87) WO 2015/123424 2015.08.20

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

(72) Изобретатель:

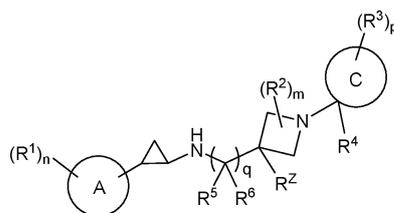
Чжан Фэнлэй, Кортер Джозел Р., У  
Лянсин, Хэ Чуньхун, Конкол Лич С.,  
Цянь Дин-Цюань, Шэнь Бо, Яо  
Вэньцин (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

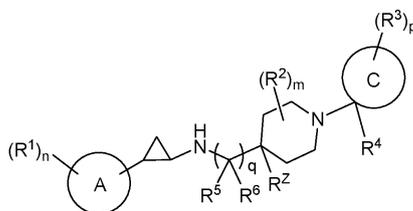
(56) WO-A1-2014058071  
WO-A1-2013057322  
WO-A1-2013022047

(57) Изобретение относится к циклопропиламиновым производным формулы (IVa) или формулы (IVb), представляющим собой ингибиторы LSD1, подходящие для применения в лечении заболеваний, таких как раковые заболевания.



IVa

или



IVb

B1

042621

042621

B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к ингибиторам ферментов, которые селективно модулируют деметилазу, и к их применению. В конкретных вариантах реализации рассмотрены соединения и заболевания, являющиеся показаниями 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, дерегулированные 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 наконец C-концевой каталитический домен, последовательность и структура которого гомологична флавинаденидинуклеотид (ФАД)-зависимым моноаминоксидазам (т.е. MAO-A и MAO-B) (Formeris F., et al., Structural basis of LSD1-CoREST selectivity in histone H3 recognition. *J Biol Chem*, 2007. 282(28): p. 20070-4; Anand R. and R. Marmorstein, Structure and mechanism of lysine-specific demethylase enzymes. *J Biol Chem*, 2007. 282(49): p. 35425-9; Stavropoulos P., G. Blobel and A. Hoelz, Crystal structure and mechanism of human lysine-specific demethylase-1. *Nat Struct Mol Biol*, 2006. 13(7): p. 626-32; Chen Y., et al., Crystal structure of human histone lysine-specific demethylase 1 (LSD1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006. 103(38): p. 13956-61). Также LSD1 в некоторой степени гомологичен другой лизинспецифичной деметилазе (LSD2) (Karytinos 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 coactivators lysine-specific histone demethylase 1 and four and a half LIM domain protein 2 predict risk of prostate cancer recurrence. *Cancer Res*, 2006. 66(23): p. 11341-7). 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, преclinical 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, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte J.H., et al., Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea F., et al., The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer. *Mol Cancer*, 2012. 11: p. 52; Suikki H.E., et al., Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer. *Prostate*, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu Y., et al., High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong L., et al., Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): p. 499-503.

Недавно было сообщено об индуцировании экспрессии CD86 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).

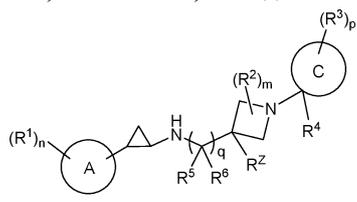
Кроме участия в раковых заболеваниях активность LSD1 также связана с патогенезом вирусов. В частности, активность LSD1 по всей видимости связана с репликацией вирусов и экспрессией генов вирусов. Например, LSD1 выполняет функцию ко-активатора для запуска генной экспрессии из немедленно-ранних генов различных типов вируса герпеса, включая вирус простого герпеса (ВПГ), вирус ветряной оспы (ВВО) и  $\beta$ -герпесвирусный цитомегаловирус человека (Liang, Y., et al., Targeting the JMJD2 histone demethylases to epigenetically control herpesvirus infection and reactivation from latency. *Sci Transl Med*, 2013. 5(167): p. 167ra5; Liang, Y., et al., Inhibition of the histone demethylase LSD1 blocks alpha-herpesvirus lytic replication and reactivation from latency. *Nat Med*, 2009. 15(11): p. 1312-7). 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  $\beta$ -глобинопатий, включая  $\beta$ -талассемию и серповидно-клеточную анемию, при которых нарушена выработка нормального  $\beta$ -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  $\gamma$ -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.

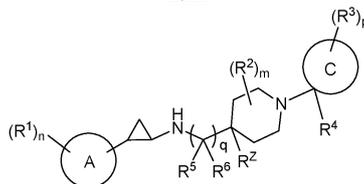
### Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединению формулы (IVa) или формулы (IVb)



IVa

ИЛИ



IVb

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

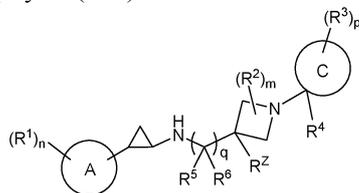
Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащей соединение формулы (IVa) или формулы (IVb) и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования LSD1, включающему приведение LSD1 в контакт *in vitro* с соединением формулы (IVa) или формулы (IVb).

Настоящее изобретение дополнительно относится к способу лечения заболевания, опосредованного LSD1, у пациента, включающему введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (IVa) или формулы (IVb).

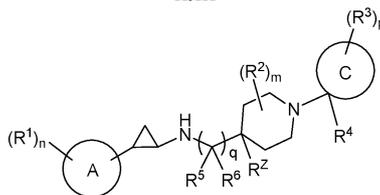
### Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложены, в частности, ингибирующие LSD1 соединения, такие как соединение формулы (IVa) или формулы (IVb)



IVa

ИЛИ



IVb

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой фенил;

кольцо C представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый R<sup>1</sup> представляет собой галоген;

каждый R<sup>2</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, CN, OR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, где указанный C<sub>1-6</sub> алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, CN, OR<sup>a1</sup>, SR<sup>a1</sup>, C(O)R<sup>b1</sup>, C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(O)OR<sup>a1</sup>, OC(O)R<sup>b1</sup>, OC(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(=NR<sup>e1</sup>)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)OR<sup>a1</sup>, NR<sup>c1</sup>C(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup>, NR<sup>c1</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)R<sup>b1</sup>, S(O)NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b1</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c1</sup>R<sup>d1</sup>;

где каждый R<sup>2</sup> замещен на любом образующем кольцо атоме кольца B, за исключением образующего кольцо атома кольца B, с которым связан R<sup>Z</sup>;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогенал-

кила, C<sub>6-10</sub> арила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил-, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил-, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил- необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный CN, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, OR<sup>a3</sup> или C(O)OR<sup>a3</sup>; каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой H;

R<sup>Z</sup> представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил, где каждый указанный C<sub>1-4</sub> алкил и C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен галогеном или OR<sup>a4</sup>;

каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>6-10</sub> арила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил, где указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил-, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, галогена, CN, OR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

каждый R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> и R<sup>d3</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> и R<sup>d5</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

m равен 0;

n равен 0 или 1;

p равен 0 или 1 и

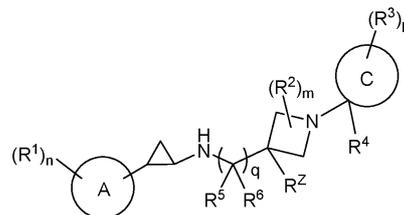
q равен 0 или 1;

каждый гетероарил независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

каждый гетероциклоалкил независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из серы, кислорода и азота; и

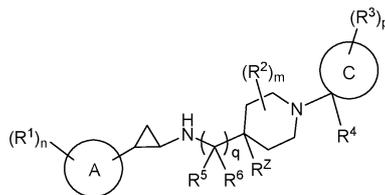
каждый атом углерода или гетероатом в кольце гетероциклоалкильной группы может быть окислен с образованием карбонильной, сульфинильной или сульфонильной группы или атом азота может быть кватернизован.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль, имеет формулу (IVa)



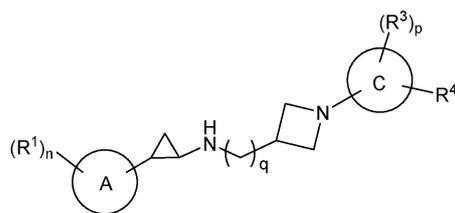
IVa.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль, имеет формулу (IVb)

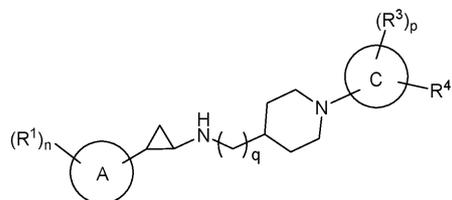


IVb.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению имеет формулу Va или Vb



Va



Vb

или его фармацевтически приемлемая соль.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, q равен 0.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, q равен 1.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, n равен 0.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, n равен 1.

9. Соединение по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой F.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, кольцо C представляет собой азетидинил или пиперидинил.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, кольцо C представляет собой азетидинил.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, кольцо C представляет собой пиперидинил.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный CN, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> или C(O)OR<sup>a3</sup>.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup> и S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub>

алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^Z$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^Z$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный метокси.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^Z$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкил, замещенный фтором.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^Z$  представляет собой H, метил, метоксиметил или 4-фторфенилметил.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $R^Z$  представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $r$  равен 0.

В некоторых вариантах реализации в соединении по изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли,  $r$  равен 1.

В некоторых вариантах реализации соединения по изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль, имеет транс-конфигурацию в части дизамещенной циклопропильной группы, показанной в п.1.

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 " $C_{i-j}$  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 алкокси-групп 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 термин " $C_{i-j}$  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 " $C_{i-j}$  алкинил", 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. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и подобные. В некоторых вариантах реализации указанный алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6 или от 2 до 4 атомов углерода.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{i-j}$  алкиламино", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -NH(алкил), где указанная алкильная группа содержит от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкиламиногрупп включают метиламино, этиламино и подобные.

В контексте настоящей заявки термин "ди- $C_{i-j}$ -алкиламино", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -N(алкил)<sub>2</sub>, где каждая из двух алкильных групп независимо содержит от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации каждая алкильная группа независимо содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная диалкиламиногруппа представляет собой -N( $C_{1-4}$  алкил)<sub>2</sub>, такой как, например, диметиламино или диэтиламино.

В контексте настоящей заявки термин " $C_{i-j}$  алкилтио", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -S-алкил, где указанная алкильная группа содержит от i до j атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная алкилтиогруппа пред-

ставляет собой  $C_{1-4}$  алкилтио, такой как, например, метилтио или этилтио.

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, 3 или 4 конденсированных кольца) ароматическому углеводороду, такому как, без ограничения, фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антраценил, фенантренил 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 алкенильных групп в качестве части кольцевой структуры. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) 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, циклобутыл, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил и подобные. Дополнительные примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутыл, циклопентил и циклогексил.

В контексте настоящей заявки " $C_{i-j}$  галогеналкокси", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы  $-O-$ галогеналкил, содержащей от  $i$  до  $j$  атомов углерода. Примером галогеналкокси-группы является  $OCF_3$ . Дополнительным примером галогеналкокси-группы является  $OCHF_2$ . В некоторых вариантах реализации указанная галогеналкокси-группа является только фторированной.

В некоторых вариантах реализации указанная алкильная группа содержит от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. В некоторых вариантах реализации указанная галогеналкокси-группа представляет собой  $C_{1-4}$  галогеналкокси.

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, пиразинил, пиридазинил, пирролил, пиразолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1, 2-b]тиазолил, пуринил, триазинил 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 группа содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 5-членная гетероарильная группа 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, пиразолил, 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 группа содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 6-членная гетероарильная группа содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная 6-членная гетероарильная группа содержит 1 гетероатом в качестве члена кольца. Примеры образующих кольцо членов включают CH и N. Примерами шестичленных кольцевых гетероариллов являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил и пиридазинил.

В контексте настоящей заявки термин "гетероциклоалкил", используемый сам по себе или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической гетероциклической системе колец, которая может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей в качестве части кольцевой структуры, и которая содержит в качестве члена кольца по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1, 2 или 3 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 или 2 гетероатома в качестве членов кольца. В некоторых вариантах реализации указанная гетероциклоалкильная группа содержит 1 гетероатом в качестве члена кольца. Когда гетероциклоалкильная группа содержит более одного гетероатома в кольце, указанные гетероатомы могут быть одинаковыми или различными. Примеры образующих кольцо членов включают CH, CH<sub>2</sub>, C(O), N, NH, O, S, S(O) и S(O)<sub>2</sub>. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, содержащие 2, 3 или 4 конденсированных кольца) системы колец, включая спиросистемы. Также в определение гетероциклоалкила включены фрагменты, содержащие одно или более ароматических колец, конденсированных (т.е. содержащих общую связь) с неароматическим кольцом, например, 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолин, дигидробензофуран и подобные. Атомы углерода или гетероатомы в кольце (кольцах) гетероциклоалкильной группы могут быть окислены с образованием карбонильной, сульфинильной или сульфонильной группы (или другой окисленной связи), или атом азота может быть кватернизован. В некоторых вариантах реализации указанный гетероциклоалкил является 5-10-членным, 4-10-членным, 4-7-членным, 5-членным или 6-членным. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 1, 2, 3, 4-тетрагидрохинолинил, дигидробензофуранил, азетидинил, азепанил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил и пиранил.

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-метилбензиламина (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 изобретению 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 до примерно 30°C.

В настоящее изобретение также включены фармацевтически приемлемые соли соединений, описанных в настоящей заявке. В контексте настоящей заявки "фармацевтически приемлемые соли" отно-

сятся 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, 17<sup>th</sup> 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);  
 Ac<sub>2</sub>O (уксусный ангидрид);  
 вод. (водный);  
 атм (атмосфера (атмосфер));  
 Boc (t-бутоксикарбонил);  
 BOP ((бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат);  
 br (широкий);  
 Cbz (карбокисбензил);  
 вычисл. (вычисленный);  
 d (дублет);  
 dd (дублет дублетов);  
 DBU (1,8-диазабидцикло[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);  
 M (моль);  
 mCPBA (3-хлорпероксибензойная кислота);  
 MS (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.

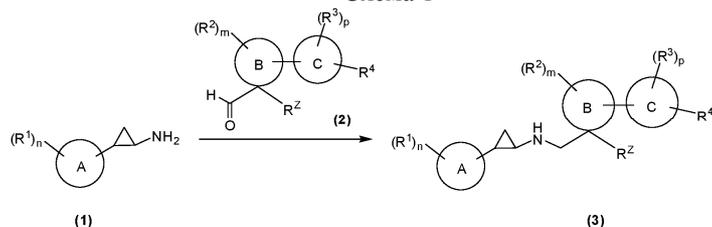
Реакции для получения соединений согласно настоящему изобретению можно проводить в подходящих растворителях, которые может легко выбрать специалист в области органического синтеза. Подходящие растворители могут по существу не вступать в реакции с исходными веществами (реагентами), промежуточными соединениями или продуктами при температурах, при которых проводятся реакции, например, температурах, которые варьируют от температуры замерзания 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*, 4<sup>th</sup> 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, <sup>1</sup>H или <sup>13</sup>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.

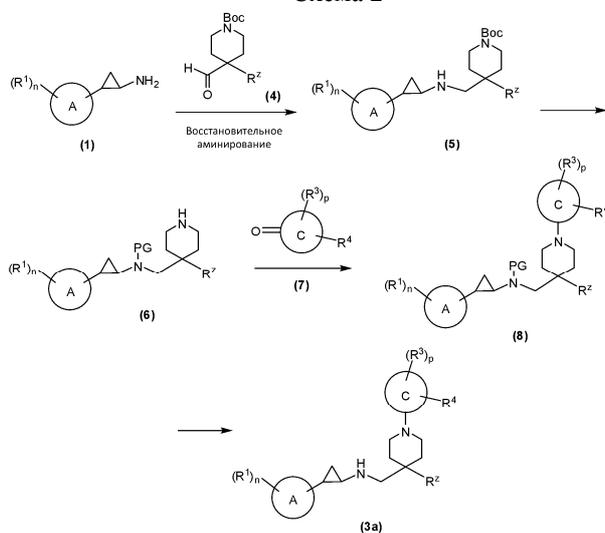
Соединения формулы 3 могут быть получены способами, обозначенными на схеме 1. Циклопропиламиноное производное формулы 1 может вступать в реакцию с альдегидами формулы 2 в условиях восстановительного аминирования, хорошо известных в области органического синтеза, с получением соответствующих продуктов формулы 3. Например, реакцию восстановительного аминирования можно проводить в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, с использованием восстанавливающего агента, такого как, без ограничения, триацетоксиборогидрид натрия, необязательно в присутствии кислоты, такой как уксусная кислота. 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



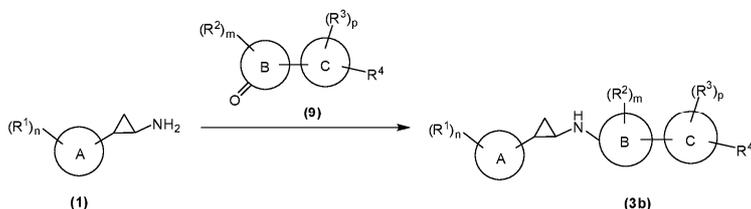
В качестве альтернативы соединения формулы 3а могут быть синтезированы при помощи способов, приведенных на схеме 2. Восстановительное аминирование производных циклопропиламина формулы 1 с альдегидами формулы 4 при условиях, сходных с описанными на схеме 1, может привести к образованию соединений формулы 5. Затем свободная аминогруппа в соединении 5 может быть защищена подходящей защитной группой (PG), такой как, без ограничения, CF<sub>3</sub>CO и Cbz, с последующим селективным удалением защитной группы вое при помощи кислоты с получением соединения 6. Восстановительное аминирование соединения 6 при помощи кетона 7 в подходящем растворителе, таком как ДХМ, с восстанавливающим агентом, таким как триацетоксиборгидрид натрия, может привести к получению соединения 8, с которого может быть снята защита для получения соединений формулы 3а.

Схема 2

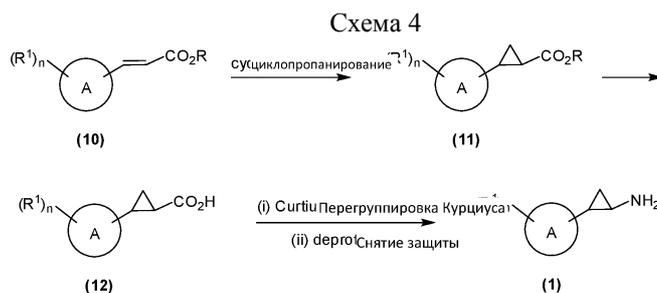


Соединения формулы 3b могут быть получены при помощи способов, приведенных на схеме 3, начиная с соединений формулы 1 и соединения 9 путем восстановительного аминирования в подходящем растворителе, таком как ДХМ или ТГФ, с применением восстанавливающего агента, такого как, без ограничения, триацетоксиборгидрид 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  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных эфиров формулы 10 (где R представляет собой алкил, такой как этил), которые либо доступны из коммерческих источников, либо получены с использованием описанных в литературе или приведенных здесь способов. 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.



### 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, хориокар-

цинома, 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, хондромиксофибромом, остеонид-остеому и гигантоклеточные опухоли.

Примеры раковых заболеваний нервной системы включают, например, раковые заболевания черепа (остеома, гемангиома, гранулёма, 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 нейробластому 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 (карцинома яичников (серозная цистаденокарцинома, слизеобразующая цистаденокарцинома, неклассифицированная карцинома), гранулезоклеточные опухоли, опухоли из сертоли-лейдиговских 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, дерматофибромом 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 Банаяна-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, вориногат.

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, бортезомиб, бортезомиб, бусульфан для внутривенного введения, бусульфан для перорального введения, калустерон, капецитабин, карбоплатин, кармустин, цетуксимаб, хлормабуцил, цисплатин, кладрибин, клофарабин, циклофосфамид, цитарабин, дакарбазин, дактиномицин, дальтепарин натрия, дазатиниб, даунорубицин, децитабин, денилейкин, денилейкин дифтигтокс, дексразоксан, доксетаксел, доксорубицин, дромостанолон пропионат, экулизумаб, эпирубицин, эрлотиниб, эстрамустин, этопозида фосфат, этопозид, экземе-стан, фентанила цитрат, филграстим, флоксуридин, флударабин, фторурацил, фулвестрант, гефитиниб, гемцитабин, гемтузумаб озогаминин, гозерелина ацетат, гистрелина ацетат, ибритумомаб тиуксетан, идарубицин, 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 фенопропионат, неларабин, нофетумомаб, оксалиплатин, паклитаксел, памидронат, панитумумаб, панобиностат, пегаспаргаза, пегфилграстим, пеметрексед динатрий, пентостатин, пипоброман, пликамицин, прокарбазин, хинакрин, расбуриказа, ритуксимаб, русколитиниб, сорафениб, стрептозоцин, сунитиниб, сунитиниба малеат, тамоксифен, темозоломид, тенипозид, тестолактон, талидомид, тиогуанин, тиотепа, топотекан, торемифен, тозитумомаб, трастузумаб, третиноин, урамустин, валрубицин, винбластин, винкристин, винорелбин, вориногат 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, Вориногат), 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), циклоспорина (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (тестостерон, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), экабета натрия (Senju-Ista), гефарната (Santen), 15-(s)- гидроксизикозатетраеновой кислоты (15(S)-HETE), циви-

лемина, доксициклина (ALTY-0501, Alacrity), миноциклина, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), циклоспорина А (Nova22007, Novagali), окситетрациклина (Дорамидин, MOLI1901, Lantibio), CF101 (2S,3S,4R,5R)-3,4-дигидрокси-5-[6-[(3-йодфенил)метиламино]пурин-9-ил]-N-метилоксолан-2-карбамил, Can-Fite Biopharma), воклоспорина (LX212 или LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (синтетический аналог резольвина, Resolvux), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), ривоглитазона (DE011, Daiichi Sanko), ТВ4 (RegeneRx), ОРН-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Лакритина (Senju), ребамипида (Otsuka-Novartis), ОТ-551 (Othera), PAI-2 (Университет Пенсильвании и Университет Темпл), пилокарпина, такролимуса, пимекролимуса (AMS981, Novartis), лотепреднола этабоната, ритуксимаба, диквафосола тетрактатрия (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), дегидроэпиандростерона, анакинра, эфализумаба, микофенолята натрия, этанерцепта (Embrele®), гидроксихлорохина, NGX267 (TogreyPines Therapeutics) или талидомида.

В некоторых вариантах реализации соединение 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 аминогликозиды, такие как амикацин, гентамицин, тобрамицин, стрептомицин, нетилмицин и канамицин; фторхинолоны, такие как ципрофлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, trovafloxacin, ломефлоксацин, левофлоксацин и энноксацин; нафтиридин; сульфонамиды; полимиксин; хлормафеникол; неомицин; парамомицин; колистиметат; бацитрацин; ванкомицин; тетрациклины; рифампин и его производные ("рифампины"); циклосерин; бета-лактамы; цефалоспорины; амфотерицины; флуконазол; флуцитозин; нагамицин; миконазол; кетоконазол; кортикостероиды; диклофенак; флурбипрофен; кеторолак; супрофен; кромолин; лодоксамид; левокабастин; нафазолин; антазолин; фенирамин; или азалидные антибиотики.

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, бромкриптин, 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, сероквель 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 ацетилхолинстеразы, ингибитор МАО, интерферон, противосудорожное средство, блокатор ионных каналов, рилузол или агент против болезни Паркинсона; агент для лечения сердечно-сосудистого заболевания, такой как бета-блокатор, ингибитор АСЕ, диуретик, нитрат, блокатор кальциевых каналов или статин; 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, суппо-

зитории, 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 полиоксипропилена, 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 мас.%, 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 мас./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 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 стандартом. 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,  $^3\text{H}$  (также обозначается как T - тритий),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{82}\text{Br}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{124}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ . 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  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{35}\text{S}$  и  $^{82}\text{Br}$ . 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

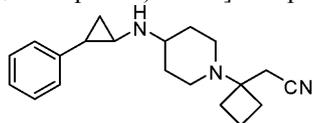
Экспериментальные способы получения соединений согласно настоящему изобретению приведены ниже. Предварительную очистку при помощи ЖХ-МС для некоторых полученных соединений проводили на масс-направленных системах фракционирования Waters. Основные настройки оборудования, протоколы и управляющее программное обеспечение для функционирования таких систем подробно описаны в литературе. См., например, "Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS", K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); "Optimizing Preparative LC-MS 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-MS 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™ C<sub>18</sub> 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:

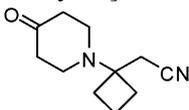
pH=2 очистки: Waters Sunfire™ C<sub>18</sub> с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,1% ТФУ (трифторуксусная кислота) в воде и подвижной фазой В: ацетонитрил; скорость потока составляла 30 мл/мин, градиент разделения оптимизировали для каждого соединения при помощи протокола Оптимизации метода, специфичного для соединений (Compound Specific Method Optimization protocol), описанного в литературе [см. "Preparative LCMS 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.

pH=0 очисток: Waters XBridge C<sub>18</sub> с размером частиц 5 мкм, колонка 19×100 мм, элюирование подвижной фазой А: 0,15% NH<sub>4</sub>OH 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 LCMS 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. (1-{4-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}циклобутил)ацетонитрил



Стадия 1: [1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил



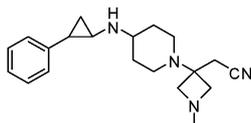
К смеси пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (154 мг, 1,00 ммоль, Aldrich, cat#151769) в ацетонитриле (2 мл, 40 ммоль) добавляли DBU (225 мкл, 1,50 ммоль) и затем циклобутилиденацетонитрил (187 мг, 2,00 ммоль, полученный при помощи способов, описанных в литературе, например, в заявке WO 2009/114512). Полученную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc. Затем смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок (желтое масло) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=193,1; вычисл. 193,2.

Стадия 2: (1-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}циклобутил)ацетонитрил

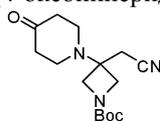
К раствору гидрохлорида 2-фенилциклопропанамина (36 мг, 0,21 ммоль) (транс, рацемический, Acros: Cat#130470050, Lot: A0295784) и [1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрила (41 мг, 0,21

ммоль) (неочищенный продукт со стадии 1) в ДХМ (2 мл) добавляли уксусную кислоту (36 мкл, 0,64 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (140 мг, 0,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, затем промывали насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением продукта в виде белого твердого вещества (транс, рацемический). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{N}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z=310,2; вычисл. 310,2.

Пример 2. (1-Метил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил

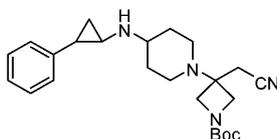


Стадия 1: трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



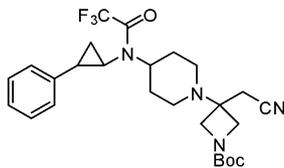
К раствору пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (1,08 г, 7,00 ммоль) и трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (2,04 г, 10,5 ммоль, полученный при помощи способов, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) в ацетонитриле (7 мл) добавляли DBU (1,36 мл, 9,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин до полного растворения твердого вещества. Затем полученный раствор нагревали до 70°C и перемешивали в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали при помощи колонки с силикагелем, элюируя от 0 до 7% MeOH/ДХМ, с получением продукта (844 мг, 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}-\text{tBu}+2\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z=238,1; вычисл. 238,2.

Стадия 2: трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилат



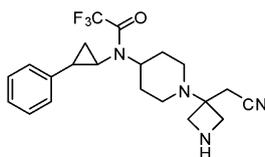
К раствору гидрохлорида 2-фенилциклопропанамина (540 мг, 3,2 ммоль, Acros: Cat#130470050, Lot: A0295784) и трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (937 мг, 3,19 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли уксусную кислоту (540 мкл, 9,6 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (1,4 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта (1,07 г, 82%) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z=411,3; вычисл. 411,3.

Стадия 3: трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилат



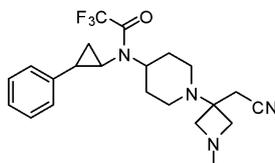
К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилата (1,07 г, 2,61 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0°C добавляли DIEA (1,4 мл, 7,8 ммоль) и затем по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (0,41 мл, 2,87 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc/гексанами, с получением требуемого продукта (922 мг, 70%) в виде желтого масла, которое затвердевало после отстаивания с образованием светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>: m/z=507,3; вычисл. 507,4.

Стадия 4: N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамид



К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилата (922 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (7,2 мл) добавляли ТФУ (2,80 мл, 36,4 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в EtOAc, затем промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта (700 мг, 95%) в виде желтого масла, которое затвердевало после оттаивания с образованием светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=407,2; вычисл. 407,2.

Стадия 5: N-{1-[3-(цианометил)-1-метилазетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамид

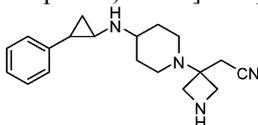


К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (24 мг, 0,059 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли формальдегид (37 мас.%, в воде, 22 мкл, 0,30 ммоль) и затем уксусную кислоту (10. мкл, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли Na(OAc)<sub>3</sub>BH (38 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем нейтрализовали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=421,2; вычисл. 421,2.

Стадия 6: (1-метил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил

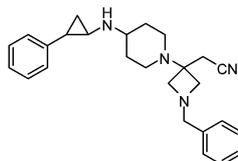
Неочищенный продукт со стадии 5 растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,15 мл, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ацетонитрилом, затем фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=325,2; вычисл. 325,2.

Пример 3. (3-{4-[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил



К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилата (20 мг, 0,049 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 2) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=311,2; вычисл. 311,2.

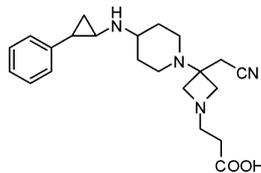
Пример 4. (1-Бензил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил



К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (24 мг, 0,059 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ДХМ (2 мл) добавляли бензальдегид (30 мкл, 0,29 ммоль) и затем уксусную кислоту (10 мкл, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли Na(OAc)<sub>3</sub>BH (38 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение

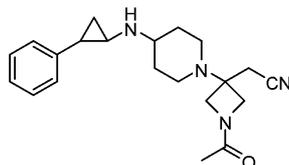
ние 2 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена, затем смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,15 мл, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ацетонитрилом, затем смесь фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,3; вычисл. 401,2.

Пример 5. 3-(3-(Цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)пропановая кислота



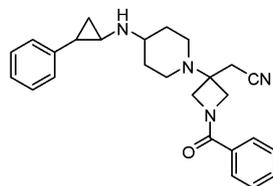
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (33 мг, 0,081 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ацетонитриле (1 мл) добавляли метилакрилат (36 мкл, 0,40 ммоль) и затем DBU (12 мкл, 0,081 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,30 мл, 0,60 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем разбавляли MeOH/ацетонитрилом, затем смесь фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=383,2; вычисл. 383,3.

Пример 6. (1-Ацетил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил



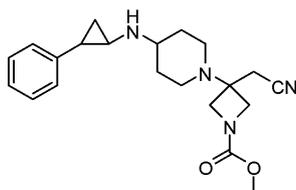
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (22 мг, 0,054 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ТГФ (1,0 мл) добавляли DIEA (47 мкл, 0,27 ммоль) и затем ацетилхлорид (7,7 мкл, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли MeOH (1,0 мл) и после 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,14 мл, 0,27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена с получением требуемого продукта. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=353,2; вычисл. 353,3.

Пример 7. (1-Бензоил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил



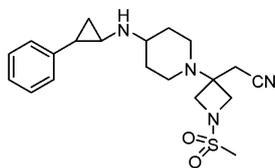
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (22 мг, 0,054 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ТГФ (1,0 мл) добавляли DIEA (47 мкл, 0,27 ммоль) и затем бензоилхлорид (12 мкл, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли MeOH (1,0 мл) и после 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,14 мл, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=415,2; вычисл. 415,3.

Пример 8. Метил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилат



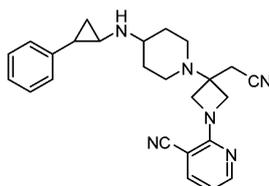
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,049 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ТГФ (1,0 мл) добавляли DIEA (43 мкл, 0,25 ммоль) и затем метилхлорформат (7,6 мкл, 0,098 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли MeOH (1,0 мл) и после 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,12 мл, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{29}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=369,2; вычисл. 369,3.

Пример 9. (1-(Метилсульфонил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил



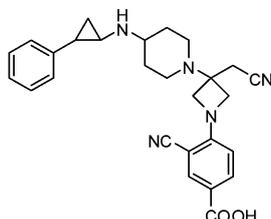
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (20 мг, 0,049 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) в ТГФ (1,0 мл) добавляли DIEA (43 мкл, 0,25 ммоль) и затем метансульфонилхлорид (7,6 мкл, 0,098 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем добавляли MeOH (1,0 мл) и после 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,12 мл, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{20}H_{29}N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=389,2; вычисл. 389,2.

Пример 10. 2-(3-(Цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)никотинитрил



К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (23 мг, 0,056 ммоль, полученного, как описано в примере 2, стадия 4) и 2-фторникотинитрил (14 мг, 0,11 ммоль) в NMP (1,0 мл, 10 ммоль) добавляли DIEA (39 мкл, 0,23 ммоль). Полученную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена с получением требуемого промежуточного соединения. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли MeOH (1,0 мл) и после 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,14 мл, 0,28 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого желтого соединения. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{25}H_{29}N_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=413,2; вычисл. 413,3.

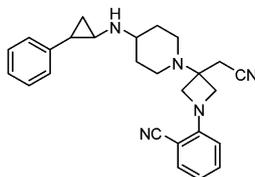
Пример 11. 3-Циано-4-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензойная кислота



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 10, заме-

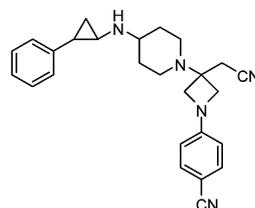
няя 3-циано-4-фторбензойной кислотой 2-фторникотинонитрил. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением соединения в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{30}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=456,2; вычисл. 456,3.

Пример 12. 2-(3-(Цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензонитрил



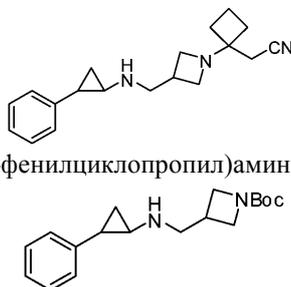
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 10, заменяя 2-фторбензонитрилом 2-фторникотинонитрил. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением соединения в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{30}N_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=412,2; вычисл. 412,3.

Пример 13. 4-(3-(Цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензонитрил

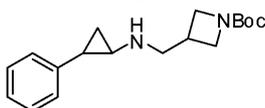


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 10, заменяя 4-фторбензонитрилом 2-фторникотинонитрил. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением соединения в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{30}N_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=412,2; вычисл. 412,3.

Пример 14. [1-(3-{[(транс-2-Фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

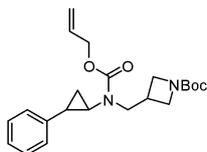


Стадия 1: трет-бутил-3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилат



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  $Na_2CO_3$  с водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , 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  $C_{14}H_{19}N_2O_2$  (M-<sup>1</sup>Bu+2H)<sup>+</sup>: m/z=247,1; вычисл. 247,2.

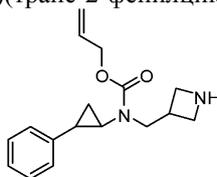
Стадия 2: трет-бутил-3-{[(аллилокси)карбонил](транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-{[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}азетидин-1-карбоксилата (513 мг, 1,70 ммоль, полученного на стадии 7) в ДХМ (5 мл, 80 ммоль) добавляли DIEA (890 мкл, 5,1 ммоль) и затем по каплям добавляли аллилхлорформат (234 мкл, 2,20 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин, затем гасили 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 (632 мг, 96%) в виде

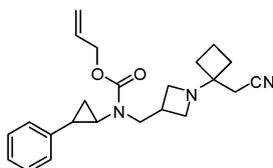
светло-желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{31}N_2O_4$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=387,2; вычисл. 387,2.

Стадия 3: аллил-(азетидин-3-илметил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамат



К раствору трет-бутил-3-[[[(аллилокси)карбонил](транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилата (632 мг, 1,64 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в EtOAc, затем промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{17}H_{23}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=287,2; вычисл. 287,2.

Стадия 4: аллил-(1-[1-(цианометил)циклобутил]азетидин-3-ил)метил(транс-2-фенилциклопропил)карбамат

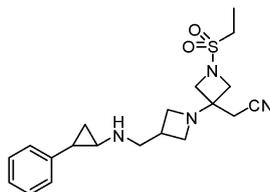


К раствору аллил-(азетидин-3-илметил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (48 мг, 0,17 ммоль) и циклобутилиденацетонитрила (31 мг, 0,34 ммоль, полученного при помощи способов, описанных в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Осадок очищали на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH/ДХМ, с получением требуемого продукта (26 мг, 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{30}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=380,2; вычисл. 380,2.

Стадия 5: [1-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

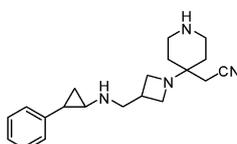
Смесь аллил-(1-[1-(цианометил)циклобутил]азетидин-3-ил)метил(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (26 мг, 0,068 ммоль) и тетраакис(трифенилфосфин)палладия(0) (4 мг, 0,003 ммоль) в ТГФ (3 мл) дегазировали, затем заново заполняли азотом и добавляли N-этилэтанамин (71 мкл, 0,68 ммоль). Полученную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 2 ч, при этом ЖХ-МС показывала, что реакция завершена. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли ацетонитрилом, фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{19}H_{26}N_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=296,2; вычисл. 296,2.

Пример 15. (1'-(Этилсульфонил)-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-3'-ил)ацетонитрил

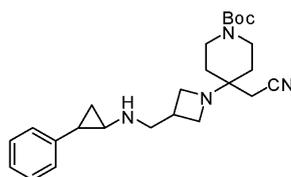


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 14, заменяя [1-(этилсульфонил)азетидин-3-илиден]ацетонитрилом (полученным в условиях, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) циклобутилиденацетонитрил на стадии 4. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением соединения в форме соли ТФУ в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{20}H_{29}N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=389,2; вычисл. 389,2.

Пример 16. [4-(3-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил



Стадия 1: трет-бутил-4-(цианометил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

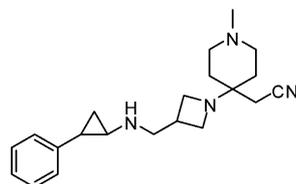


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным в примере 14, заменяя трет-бутил-4-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилатом (полученным в условиях, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2008/064157) циклобутилиденацетонитрил на стадии 4, и реакцию на стадии 4 проводили при 60°C в течение 48 ч. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>25</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=425,3; вычисл. 425,3.

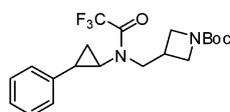
Стадия 2: [4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил

Неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в MeOH, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=325,2; вычисл. 325,2.

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

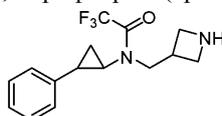


Стадия 1: трет-бутил-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино}метил}азетидин-1-карбоксилат



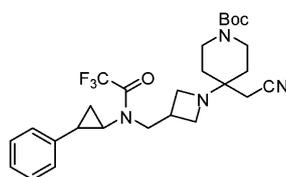
К раствору трет-бутил-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-карбоксилата (187 мг, 0,618 ммоль, полученного, как описано в примере 14, стадия 1) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,431 мл, 3,09 ммоль) и затем по каплям добавляли трифторуксусный ангидрид (114 мкл, 0,804 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>t</sup>Bu+2H)<sup>+</sup>: m/z=343,1; вычисл. 343,2.

Стадия 2: 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 (соль ТФУ) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=299,1; вычисл. 299,2.

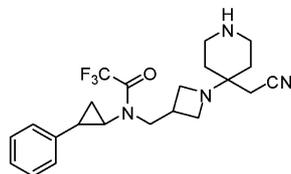
Стадия 3: трет-бутил-4-(цианометил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (соль ТФУ: 0,93 г, 2,2 ммоль), трет-бутил-4-(цианометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 2,2 ммоль, полученного в условиях, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2008/064157) в аце-

тонитриле (5 мл) добавляли DBU (0,7 мл, 4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в гексанах (0-50%), с получением требуемого продукта (95 мг, 8%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=521,3$ ; вычисл. 521,2.

Стадия 4: N-(1-[4-(цианометил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамид

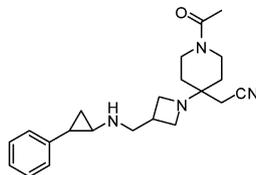


К раствору трет-бутил-4-(цианометил)-4-(3-[[транс-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил)азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (95 мг, 0,18 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=421,2$ ; вычисл. 421,2.

Стадия 5: [1-метил-4-(3-[[транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил

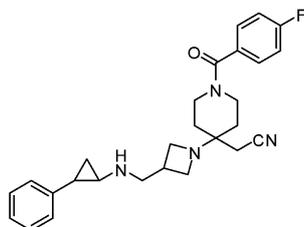
К раствору N-(1-[4-(цианометил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (соль ТФУ, 10 мг, 0,02 ммоль) в ТГФ (0,5 мл) добавляли раствор 10,0 М формальдегида в воде (10 мкл, 0,1 ммоль) и затем уксусную кислоту (5,8 мкл, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (22 мг, 0,10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли  $\text{MeOH}$  (1 мл) и 2 н.  $\text{NaOH}$  в воде (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ ( $\text{pH}=10$ , ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=339,3$ ; вычисл. 339,3.

Пример 18. [1-Ацетил-4-(3-[[транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил



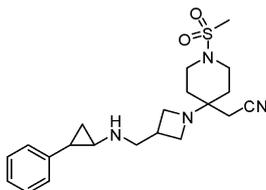
К раствору N-(1-[4-(цианометил)пиперидин-4-ил]азетидин-3-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (соль ТФУ, полученного, как описано в примере 17, стадия 4: 9 мг, 0,02 ммоль) и DIEA (8,8 мкл, 0,05 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (3,2 мкл, 0,034 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 1 н.  $\text{NaOH}$  в воде (0,5 мл) и  $\text{MeOH}$  (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ ( $\text{pH}=10$ , ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=367,2$ ; вычисл. 367,3.

Пример 19. [1-(4-Фторбензоил)-4-(3-[[транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил



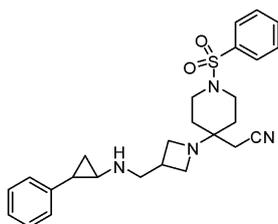
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя 4-фторбензоилхлоридом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=447,3$ ; вычисл. 447,3.

Пример 20. [1-(Метилсульфонил)-4-(3-[[транс-2-фенилциклопропил)амино]метил]азетидин-1-ил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил



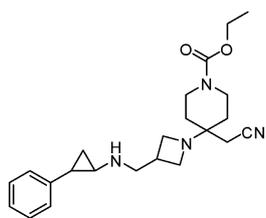
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя метансульфонилхлоридом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{31}N_4O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=403,2$ ; вычисл. 403,2.

Пример 21. [4-(3-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил



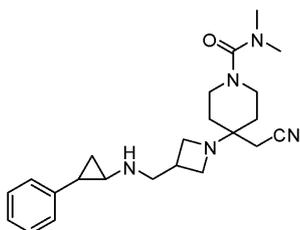
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя бензолсульфонилхлоридом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{33}N_4O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=465,2$ ; вычисл. 465,2.

Пример 22. Этил-4-(цианометил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат



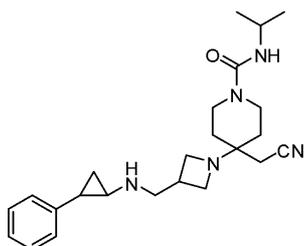
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя этилхлорформатом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{33}N_4O_2$   $(M+H)^+$ :  $m/z=397,3$ ; вычисл. 397,2.

Пример 23. 4-(Цианометил)-N,N-диметил-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид



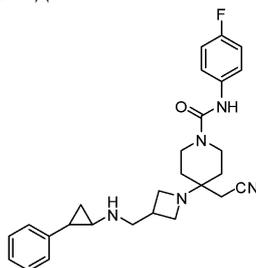
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя N,N-диметилкарбамоилхлоридом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{34}N_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=396,3$ ; вычисл. 396,3.

Пример 24. 4-(Цианометил)-N-изопропил-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид



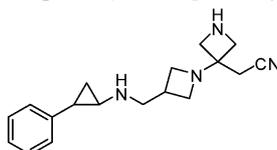
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя 2-изоцианатопропаном уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{36}N_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=410,3$ ; вычисл. 410,3.

Пример 25. 4-(Цианометил)-N-(4-фторфенил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид

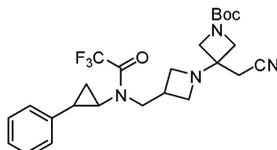


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 18, заменяя 1-фтор-4-изоцианатобензолом уксусный ангидрид. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{33}FN_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=462,3$ ; вычисл. 462,2.

Пример 26. (3-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-3'-ил)ацетонитрил



Стадия 1: трет-бутил-3'-(цианометил)-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)(трифторацетил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-1'-карбоксилат

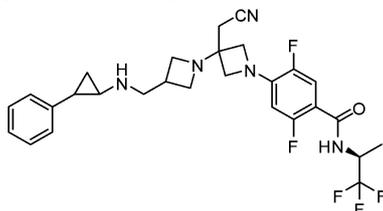


К раствору N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (30 мг, 0,07 ммоль, полученного, как описано в примере 17, стадия 2), трет-бутил 3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (27 мг, 0,14 ммоль, полученного при помощи способов, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли DBU (20 мкл, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{25}H_{32}F_3N_4O_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=493,2$ ; вычисл. 493,2.

Стадия 2: (3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-3'-ил)ацетонитрил

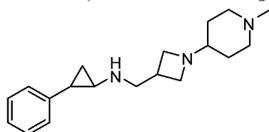
К раствору неочищенного продукта со стадии 1 в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл) добавляли раствор 2 н. NaOH в воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ, затем фильтровали и концентрировали. Затем осадок растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{18}H_{25}N_4$   $(M+H)^+$ :  $m/z=297,2$ ; вычисл. 297,2.

Пример 27. 4-(3'-(Цианометил)-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-1'-ил)-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензаמיד



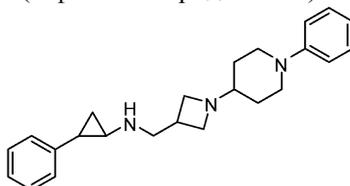
К раствору ТФУ соли N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (25 мг, 0,061 ммоль, полученной, как описано в примере 17, стадия 2) и 4-[3-(цианометил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамида (24 мг, 0,070 ммоль, полученного при помощи способов, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2012/177606) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли DBU (12 мг, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли 2 н. NaOH (1 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $NH_4OH$ ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{28}H_{31}F_5N_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=548,2$ ; вычисл. 548,2.

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



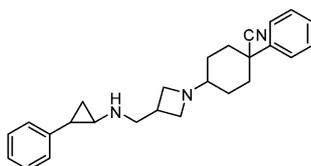
К раствору ТФУ соли N-(азетидин-3-илметил)-2,2,2-трифтор-N-(транс-2-фенилциклопропил)ацетамида (30 мг, 0,07 ммоль, полученной, как описано в примере 17, стадия 2) и 1-метил-4-пиперидинона (11 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) добавляли уксусную кислоту (17 мкл, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли Na(OAc)<sub>3</sub>BH (64 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли 2 н. NaOH в воде (0,5 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 ОФ-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH<sub>4</sub>OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=300,2; вычисл. 300,2.

Пример 29. транс-2-Фенил-N-{[1-(1-фенилпиперидин-4-ил)азетидин-3-ил]метил}циклопропанамин



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 28, заменяя 1-фенилпиперидин-4-оном 1-метил-4-пиперидинон. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=362,3; вычисл. 362,2.

Пример 30. 1-Фенил-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)циклогексанкарбонитрил

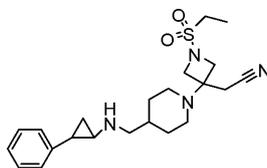


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 28, заменяя 4-оксо-1-фенилциклогексанкарбонитрилом (Lancaster, cat#5281) 1-метил-4-пиперидинон. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH<sub>4</sub>OH) с получением двух изомеров, соответствующих транс- и цис-циклогексилу. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=386,3;

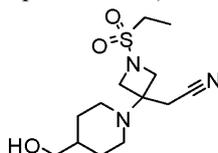
Изомер (I): ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ): вычисл. m/z=386,2; время удерживания=1,45 мин.

Изомер (II): ЖХ-МС (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ): вычисл. m/z=386,2; время удерживания=1,55 мин.

Пример 31. [1-(Этилсульфонил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



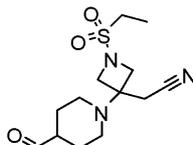
Стадия 1: {1-(этилсульфонил)-3-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



К раствору 4-пиперидинметанола (60 мг, 0,5 ммоль) и [1-(этилсульфонил)азетидин-3-илиден]ацетонитрила (110 мг, 0,60 ммоль, полученного при помощи условий, сходных с описанными в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) в ацетонитриле (1,0 мл) добавляли DBU (20 мкл, 0,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем,

элюируя MeOH в ДХМ (0-8%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{13}H_{24}N_3O_3S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=302,2$ ; вычисл. 302,1.

Стадия 2: [1-(этилсульфонил)-3-(4-формилпиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

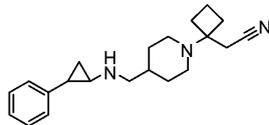


К раствору {1-(этилсульфонил)-3-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрила (200 мг, 0,66 ммоль) в метиленхлориде (4,0 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (420 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч, затем добавляли насыщенный водный раствор  $Na_2S_2O_3$  и перемешивали в течение 10 мин. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 1 н. NaOH, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя MeOH в ДХМ (0-8%). ЖХ-МС рассчитан для  $C_{13}H_{22}N_3O_3S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=300,1$ ; вычисл. 300,1.

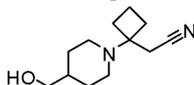
Стадия 3: [1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

К раствору [1-(этилсульфонил)-3-(4-формилпиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрила (15,0 мг, 0,050 ммоль) и 2-фенилциклопропанамина (10,0 мг, 0,075 ммоль, транс, рацемический, Acros: Cat#130470050) в ДХМ (0,5 мл) добавляли уксусную кислоту (4,3  $\mu$ L, 0,075 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (32 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным раствором  $NaHCO_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{33}N_4O_2S$   $(M+H)^+$ :  $m/z=417,2$ ; вычисл. 417,1.

Пример 32. [1-(4-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

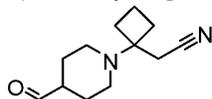


Стадия 1: {1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]циклобутил}ацетонитрил



К раствору 4-пиперидинметанола (230 мг, 2,0 ммоль) и циклобутилиденацетонитрила (280 мг, 3,0 ммоль, полученного при помощи способов, описанных в литературе, например, в заявке WO 2009/114512) в ацетонитриле (2,0 мл) добавляли DBU (90 мкл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли ДХМ и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя MeOH в ДХМ (0-8%). ЖХ-МС рассчитан для  $C_{12}H_{21}N_2O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=209,2$ ; вычисл. 209,2.

Стадия 2: [1-(4-Формилпиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

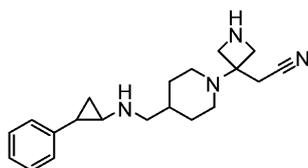


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 31, стадия 2, начиная с {1-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]циклобутил}ацетонитрила. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{12}H_{19}N_2O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=207,1$ ; вычисл. 207,1.

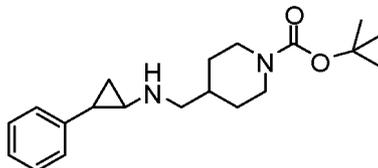
Стадия 3: [1-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрил

Данное соединение получали при помощи способа, аналогичного описанному для синтеза из примера 31, стадия 3, начиная с [1-(4-формилпиперидин-1-ил)циклобутил]ацетонитрила. Продукт очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в форме соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{30}N_3$   $(M+H)^+$ :  $m/z=324,2$ ; вычисл. 324,3.

Пример 33. [3-(4-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



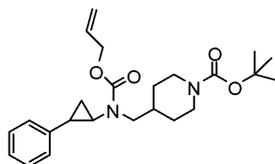
Стадия 1: трет-бутил-4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (430 мг, 2,0 ммоль) и транс-2-фенилциклопропанамина (0,35 г, 2,6 ммоль, Acros: Cat#130470050) в ДХМ (9 мл) добавляли уксусную кислоту (0,17 мл, 3,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (1,3 г, 6,0 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 1 н. NaOH, водой и соевым раствором.

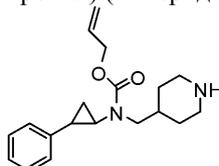
Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя MeOH в ДХМ (0-10%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$ ):  $m/z=275,2$ ; вычисл. 275,2.

Стадия 2: трет-бутил-4-{{{аллилокси}карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат



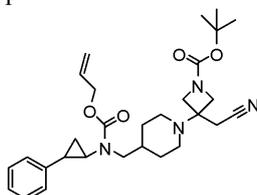
Аллилхлорформат (0,23 мл, 2,2 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (0,59 г, 1,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,63 мл, 3,6 ммоль) в ДХМ (9,0 мл) при  $0^\circ\text{C}$ , и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-20%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_4$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ):  $m/z=437,2$ ; вычисл. 437,3.

Стадия 3: Аллил-(транс-2-фенилциклопропил) (пиперидин-4-илметил)карбамат



К раствору трет-бутил-4-{{{аллилокси}карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (225,0 мг, 0,5428 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли 4,0 М хлористый водород в диоксане (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Осадок растворяли в ДХМ, промывали 1 н. NaOH и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя метанолом в ДХМ (0-10%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ):  $m/z=315,2$ ; вычисл. 315,2.

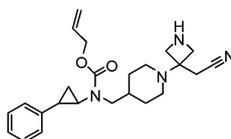
Стадия 4: трет-бутил-3-(4-{{{аллилокси}карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору аллил-(транс-2-фенилциклопропил)(пиперидин-4-илметил)карбамата (80,0 мг, 0,254

ммоль) и трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (59 мг, 0,30 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя  $\text{EtOAc}$  в ДХМ (0-20%), с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=509,3$ ; вычисл. 509,3.

Стадия 5: аллил-({1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамат

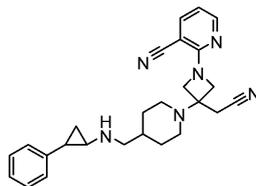


К раствору трет-бутил-3-(4-{{[(аллилокси)карбонил](транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}пиперидин-1-ил)-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (100,0 мг, 0,1966 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 4,0 М хлористый водород в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,3$ ; вычисл. 409,3.

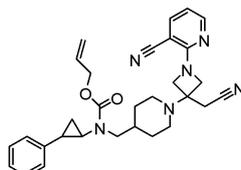
Стадия 6: [3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

Смесь аллил-({1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (30,1 мг, 0,0736 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (8,5 мг, 0,0074 ммоль) и N,N-диэтиламина (0,0761 мл, 0,736 ммоль) в ТГФ (1,0 мл) перемешивали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=325,2$ ; вычисл. 325,3.

Пример 34. 2-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]никотинитрил



Стадия 1: аллил-({1-[3-(цианометил)-1-(3-цианопиридин-2-ил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамат



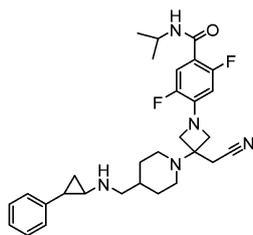
К раствору аллил-({1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (25,0 мг, 0,0612 ммоль, полученного, как описано в примере 33, стадия 5) и 2-фторникотинитрила (15 мг, 0,12 ммоль) в NMP (0,6 мл) добавляли DIEA (43 мкл, 0,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метилхлоридом, затем смесь промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали.

Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_6\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=511,3$ ; вычисл. 511,3.

Стадия 2: 2-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]никотинитрил

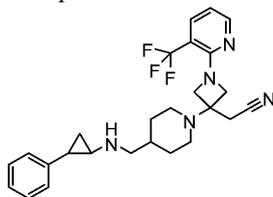
Неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в ТГФ (0,5 мл), после чего добавляли диэтиламин (60 мкл) и затем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 мг). Контейнер с полученной смесью опорожняли, затем заполняли азотом и перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесью охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=427,3$ ; вычисл. 427,3.

Пример 35. 4-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-изопропилбензамид



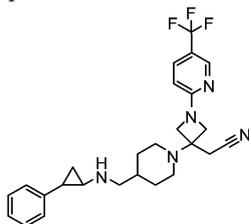
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2,4,5-трифтор-N-изопропилбензамидом 2-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{30}H_{38}F_2N_5O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=522,3$ ; вычисл. 522,4.

Пример 36. 3-(4-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-1-ил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



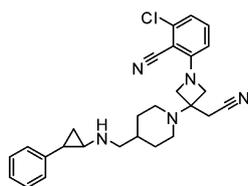
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2-фтор-3-(трифторметил)пиридином 2-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{31}F_3N_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=470,3$ ; вычисл. 470,2.

Пример 37. 3-(4-{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-1-ил)-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил



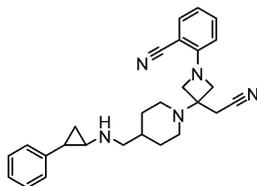
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2-фтор-5-(трифторметил)пиридином 2-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{31}F_3N_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=470,3$ ; вычисл. 470,2.

Пример 38. 2-Хлор-6-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил



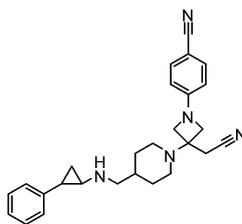
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2-хлор-6-фторбензонитрилом 2-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{31}ClN_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=460,2$ ; вычисл. 460,1.

Пример 39. 2-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил



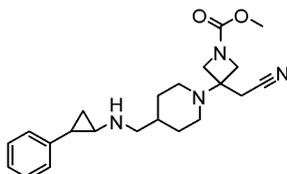
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2-фторбензонитрилом 2-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}N_5$   $(M+H)^+$ :  $m/z=426,3$ ; вычисл. 426,3.

Пример 40. 4-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил} пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил



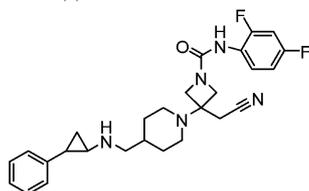
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 34, заменяя 2-фторбензонитрилом 4-фторникотинонитрил на стадии 1. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}N_5$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=426,3$ ; вычисл. 426,3.

Пример 41. Метил 3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



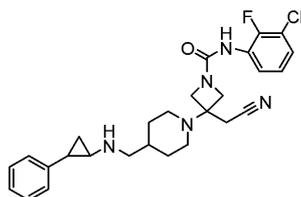
Метилхлорформат (7,6 мкл, 0,098 ммоль) добавляли к раствору аллил-({1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (20,0 мг, 0,0490 ммоль, полученного, как описано в примере 33, стадия 5) и триэтиламина (27 мкл, 0,20 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным  $NaHCO_3$ , водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (0,5 мл), после чего добавляли диэтиламин (60 мкл) и затем  $Pd(PPh_3)_4$  (10 мг). Емкость с полученной смесью опорожняли, затем заполняли азотом, и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесью охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{31}N_4O_2$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=383,2$ ; вычисл. 383,3.

Пример 42. 3-(Цианометил)-N-(2,4-дифторфенил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



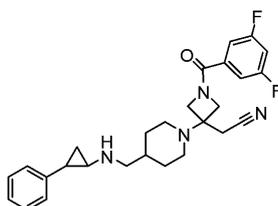
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя 2,4-дифтор-1-изоцианатобензолом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}F_2N_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=480,3$ ; вычисл. 480,3.

Пример 43. N-(3-Хлор-2-фторфенил)-3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя 1-хлор-2-фтор-3-изоцианатобензолом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}ClFN_5O$  ( $M+H$ )<sup>+</sup>:  $m/z=496,2$ ; вычисл. 496,2.

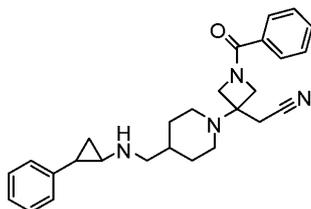
Пример 44. [1-(3,5-Дифторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из при-

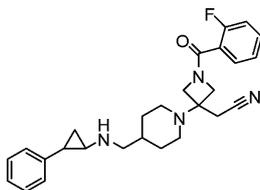
мера 41, заменяя 3,5-дифторбензоилхлоридом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{31}F_2N_4O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=465,2$ ; вычисл. 465,2.

Пример 45. [1-Бензоил-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



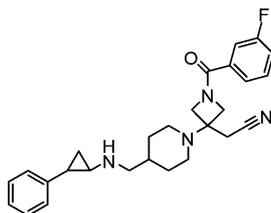
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя бензоилхлоридом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{33}N_4O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=429,3$ ; вычисл. 429,2.

Пример 46. [1-(2-Фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



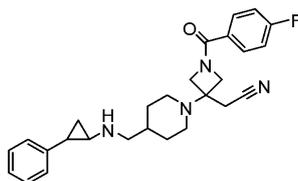
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя 2-фторбензоилхлоридом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}FN_4O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=447,3$ ; вычисл. 447,3.

Пример 47. [1-(3-Фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



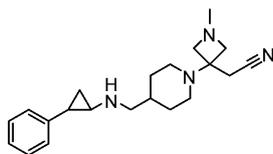
Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя 3-фторбензоилхлоридом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}FN_4O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=447,3$ ; вычисл. 447,3.

Пример 48. [1-(4-Фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 41, заменяя 4-фторбензоилхлоридом метилхлорформат. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{27}H_{32}FN_4O$   $(M+H)^+$ :  $m/z=447,3$ ; вычисл. 447,3.

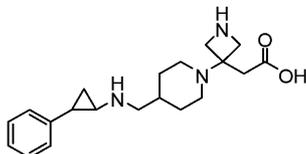
Пример 49. [1-Метил-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



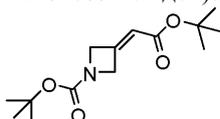
К раствору аллил-({1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}метил)(транс-2-фенилциклопропил)карбамата (20,0 мг, 0,0490 ммоль, полученного, как описано в примере 33, стадия 5) в ДХМ (0,5 мл) добавляли 7,0 М формальдегид в воде (2,7 мкл, 0,019 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16 мг, 0,076 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным  $NaHCO_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высу-

шивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (0,5 мл), после чего добавляли диэтиламин (60 мкл) и затем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (10 мг). Емкость со смесью опорожняли, затем заполняли азотом, после чего смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесью охлаждали до комнатной температуры, фильтровали, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=339,3$ ; вычисл. 339,3.

Пример 50. [3-(4-{{{(транс-2-Фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота

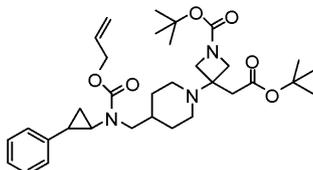


Стадия 1: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-(диэтоксифосфорил)ацетата (Aldrich, cat#348333: 1,1 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли 1,0 М трет-бутоксид калия в ТГФ (4,6 мл, 4,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ , затем добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (Aldrich, cat#696315: 0,6 г, 4 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесью нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя  $\text{EtOAc}$  в гексане (0-20%) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_4$  ( $\text{M}-2^t\text{Bu}+3\text{H}^+$ ):  $m/z=158,0$ ; вычисл. 158,1.

Стадия 2: трет-бутил-3-(4-{{{(аллилокси)карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат

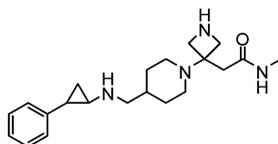


К раствору аллил-(транс-2-фенилциклопропил)(пиперидин-4-илметил)карбамата (80,0 мг, 0,254 ммоль, полученного, как описано в примере 33, стадия 3) и трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилата (82 мг, 0,30 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли DBU (10 мкл, 0,08 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ДХМ, промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя  $\text{EtOAc}$  в гексане (0-30%) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=584,4$ ; вычисл. 584,3.

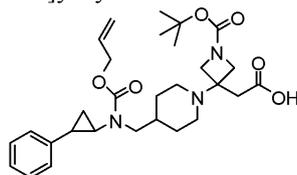
Стадия 3: [3-(4-{{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота

Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (8,5 мг) добавляли к смеси трет-бутил-3-(4-{{{(аллилокси)карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилата (43,0 мг, 0,0736 ммоль) и диэтиламина (0,0761 мл, 0,736 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Емкость с полученной смесью опорожняли, затем заполняли азотом, и смесь перемешивали при  $85^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесью охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали. Осадок растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 мл), затем добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=344,2$ ; вычисл. 344,2.

Пример 51. N-Метил-2-(3-(4-((транс-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид

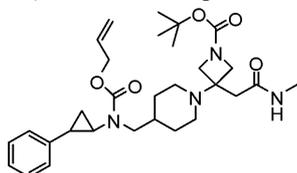


Стадия 1: [3-(4-{{{(аллилокси)карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино)метил}пиперидин-1-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



К раствору трет-бутил-3-(4-{{{(аллилокси)карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино)метил}пиперидин-1-ил)-3-(2-трет-бутокси-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилата (0,10 г, 0,17 ммоль, полученного, как описано в примере 50, стадия 2) в ДХМ (1,0 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (4 мл)/вода (1 мл), затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (56 мг, 0,26 ммоль) и карбонат натрия (73 мг, 0,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли водой и экстрагировали диэтиловым эфиром. Водную фазу, затем подкисляли добавлением холодной 1 н. HCl и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>29</sub>H<sub>42</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=528,3; вычисл. 528,3.

Стадия 2: трет-бутил-3-(4-(((аллилоксикарбонил)(транс-2-фенилциклопропил)амино)метил)пиперидин-1-ил)-3-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)азетидин-1-карбоксилат

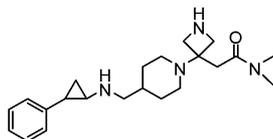


К раствору [3-(4-{{{(аллилокси)карбонил}(транс-2-фенилциклопропил)амино)метил}пиперидин-1-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил]уксусной кислоты (20,0 мг, 0,0379 ммоль) и ВОР (27 мг, 0,060 ммоль) в ДМФА (0,9 мл) добавляли 2,0 М метиламин в ТГФ (0,4 мл, 0,7 ммоль) и затем триэтиламин (36,6 мкл, 0,263 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>30</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=541,3; вычисл. 541,3.

Стадия 3: N-Метил-2-(3-(4-((транс-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид

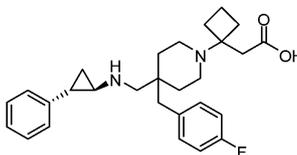
Неочищенный продукт со стадии 2 растворяли в ТГФ (1,0 мл), после чего добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (10,0 мг) и затем диэтиламин (0,1 мл). Емкость со смесью опорожняли, затем заново заполняли азотом и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали. Осадок растворяли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 мл), затем добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=357,3; вычисл. 357,3.

Пример 52. N,N-Диметил-2-(3-(4-((транс-2-фенилциклопропиламино)метил)пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид

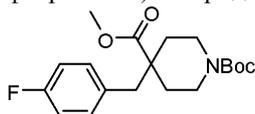


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 51, заменяя N,N-диметиламином метиламин на стадии 2. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=371,3; вычисл. 371,3.

Пример 53. {1-[4-(4-Фторбензил)-4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)метил]пиперидин-1-ил}циклобутил}уксусная кислота

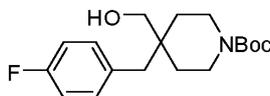


## Стадия 1: 1-трет-бутил-4-метил-4-(4-фторбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



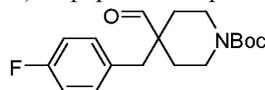
К раствору N,N-диизопропиламина (4,9 мл, 35 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли н-бутиллитий (2,5 М в гексанах, 14 мл, 35 ммоль). Полученную смесь нагревали до  $-20^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и медленно добавляли раствор 1-трет-бутил-4-метил-пиперидин-1,4-дикарбоксилата (AstaTech, cat#B56857: 6,08 г, 25,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь медленно нагревали до  $-40^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч, затем смесь охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$  и добавляли  $\alpha$ -бром-4-фтортолуол (4,9 мл, 40, ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , нагревали до комнатной температуры и разбавляли этиловым эфиром, затем смесь промывали водой, соевым раствором, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FNO}_4$  ( $\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$ ):  $m/z=296,1$ ; вычисл. 296,1.

## Стадия 2: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гидрокси)пиперидин-1-карбоксилат



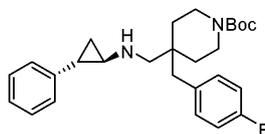
К раствору 1-трет-бутил-4-метил-4-(4-фторбензил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (6,5 г, 18 ммоль) в тетрагидрофуране (90 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  медленно добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1М в ТГФ, 24 мл, 24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин, затем добавляли 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  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$  ( $\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$ ):  $m/z=268,1$ ; вычисл. 268,1.

## Стадия 3: трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилат



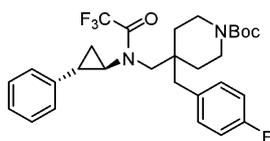
Раствор диметилсульфоксида (4,3 мл, 60, ммоль) в метиленхлориде (6 мл) добавляли к раствору оксалилхлорида (2,6 мл, 30 ммоль) в метиленхлориде при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 10 мин и затем полученную смесь нагревали до  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 25 мин. Медленно добавляли раствор трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-(гидрокси)пиперидин-1-карбоксилата (5,2 г, 16 ммоль) в метиленхлориде (6 мл), и затем нагревали до  $-45^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (21 мл, 120 ммоль) и смесь нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 15 мин. Смесь выливали в холодный водный раствор 1 н. HCl и затем экстрагировали этиловым эфиром. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{FNO}_3$  ( $\text{M}^+\text{Bu}+2\text{H}$ ):  $m/z=266,1$ ; вычисл. 266,1.

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



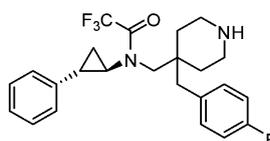
К раствору трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (4,2 13 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (1,96 г, 14,7 ммоль) (полученного при помощи способов, описанных в Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 27, 4429) в 1,2-дихлоэтане (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1,1 мл, 20, ммоль). 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  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 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



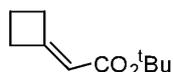
Трифторуксусный ангидрид (2,08 мл, 14,7 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (4,3 г, 9,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (4,3 мл, 24 ммоль) в метиленхлориде (40 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли эфиром и промывали 1 н. HCl, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M-<sup>t</sup>Bu+2H)<sup>+</sup>: 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 (4M 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 C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2; вычисл. 435,2.

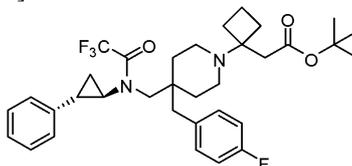
Стадия 7: трет-бутилциклобутилиденацетат



К суспензии гидрида натрия (1,2 г, 30 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли трет-бутил-(диэтоксифосфорил)ацетат (6,8 г, 27 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли циклобутанон (1,0 г, 14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали соевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-10%) с получением требуемого продукта (2,0 г, 84%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,50-5,46 (m, 1H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Стадия 8: трет-бутил-[1-(4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил]ацетат



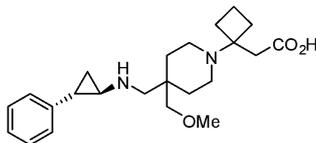
1,8-Диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (57 мкл, 0,38 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-[[4-(4-фторбензил)пиперидин-4-ил]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (стадия 6: 110 мг, 0,25 ммоль) и трет-бутилциклобутилиденацетата (64 мг, 0,38 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя EtOAc в гексане (0-20%) с получением требуемого продукта (90 мг, 59%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=603,3; вычисл. 603,3.

Стадия 9: {1-[4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил}уксусная кислота

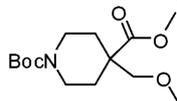
Трифторуксусную кислоту (0,5 мл) добавляли к раствору трет-бутил-[1-(4-(4-фторбензил)-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил]ацетата (22,0 мг, 0,0364 ммоль) в метиленхлориде (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ/метаноле (0,3/0,3 мл) и затем добавляли NaOH (1 н. в воде, 1,0 мл). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной темпера-

туры и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{28}H_{36}FN_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=451,3; вычисл. 451,3.

Пример 54. {1-[4-(Метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]циклобутил}уксусная кислота

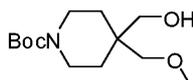


Стадия 1: 1-трет-бутил-4-метил 4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат



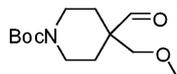
К раствору 1-трет-бутил-4-метилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (AstaTech, cat#B56857: 2,43 г, 10,0 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -40°C добавляли диизопропиламид лития (2М в ТГФ, 5,8 мл, 12 ммоль). Полученную смесь перемешивали при -40°C в течение 30 мин, затем добавляли метиловый эфир хлорметила (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-Вос+2H)<sup>+</sup>: m/z=188,1; вычисл. 188,1.

Стадия 2: трет-бутил-4-(гидроксиметил)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-карбоксилат



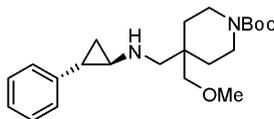
К раствору 1-трет-бутил-4-метил 4-(метоксиметил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (2,3 г, 8,0 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C медленно добавляли  $LiAlH_4$  (1М в ТГФ, 10. мл, 10 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем гасили добавлением воды (0,1 мл),  $NaOH$  (15 мас.%, 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-tBu+2H)<sup>+</sup>: 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 1 н.  $HCl$  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-Вос+2H)<sup>+</sup>: m/z=158,1; вычисл. 158,1.

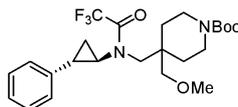
Стадия 4: трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-карбоксилат



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 (699 мг, 5,25 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид 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

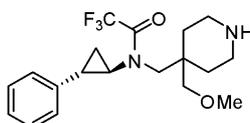
$C_{22}H_{35}N_2O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=375,3; вычисл. 375,2.

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



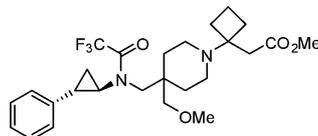
Трифторуксусный ангидрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,5 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M-Вос+2H)<sup>+</sup>: 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 C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=371,2; вычисл. 371,2.

Стадия 7: метил-[1-(4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетат

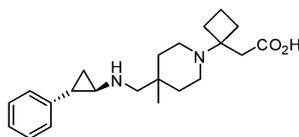


1,8-Диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен (40. мкл, 0,26 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-N-[[4-(метоксиметил)пиперидин-4-ил]метил]-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (65 мг, 0,17 ммоль) и метилциклобутилиденацетата (SynChem, cat#SC-25429: 33 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,4 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метиленхлоридом, затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=497,3; вычисл. 497,2.

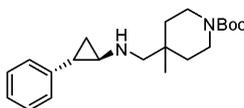
Стадия 8: {1-[4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-ил]циклобутил}уксусная кислота

К раствору метил-[1-(4-(метоксиметил)-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}метил}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетата (60,0 мг, 0,12 ммоль) в MeOH/ТГФ (0,5/0,5 мл) добавляли 1 н. NaOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>23</sub>H<sub>35</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=387,3; вычисл. 387,3.

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

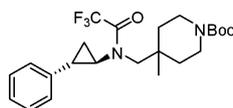


Стадия 1: трет-бутил-4-метил-4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил}пиперидин-1-карбоксилат



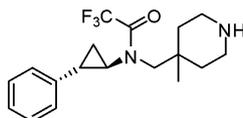
Смесь трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Synnovator, cat#PBN2011767: 2,50 г, 11,0 ммоль), уксусной кислоты (0,94 мл, 16 ммоль) и (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (1,54 г, 11,5 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,7 г, 22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 8%  $\text{MeOH}$  в ДХМ, с получением требуемого продукта (3,4 г, 90%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=345,3$ ; вычисл. 345,2.

Стадия 2: трет-бутил-4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-карбоксилат



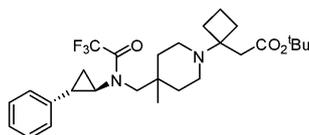
Трифторуксусный ангидрид (0,96 мл, 6,8 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]метил]пиперидин-1-карбоксилата (1,6 г, 4,5 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (1,6 мл, 9,1 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли метиленхлоридом, промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20%  $\text{EtOAc}$  в гексанах, с получением требуемого продукта (1,8 г, 90%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=385,2$ ; 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  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=341,2$ ; вычисл. 341,2.

Стадия 4: трет-бутил-[1-(4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил]ацетат



1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (40. мкл, 0,26 ммоль) добавляли к смеси 2,2,2-трифтор-*N*-[[4-метилпиперидин-4-ил]метил]-*N*-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (60,0 мг, 0,176 ммоль) и трет-бутилциклобутилендиенацетата (пример 53, стадия 7: 44 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (0,4 мл). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли метиленхлоридом, промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 30%  $\text{EtOAc}$  в гексанах с получением требуемого продукта (60 мг, 67%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=509,3$ ; вычисл. 509,3.

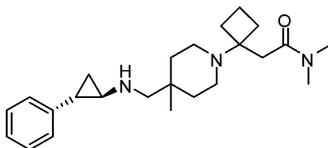
Стадия 5: 1-[4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил]уксусная кислота

К раствору трет-бутил-[1-(4-метил-4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]метил]пиперидин-1-ил]циклобутил]ацетата (60 мг) в метиленхлориде (0,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в метаноле/ТГФ (0,5/0,5 мл), затем добавляли  $\text{NaOH}$  (15 мас.%, в воде, 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=357,3$ ; вычисл. 357,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,33-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 3,16-2,97 (m, 6H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,48-2,42 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,75-1,65 (m, 2H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,32-1,21 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).

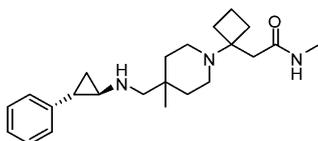
Пример 56.

N,N-Диметил-2-{1-[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]циклобутил}ацетамид



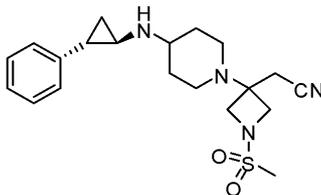
К раствору {1-[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]циклобутил}уксусной кислоты (пример 55: 9,0 мг, 0,025 ммоль) и (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфата (21 мг, 0,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,6 мл) добавляли диметиламин (2М в ТФУ, 0,2 мл, 0,5 ммоль) и затем триэтиламин (24 мкл, 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{38}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=384,3; вычисл. 384,3.

Пример 57. N-Метил-2-{1-[4-метил-4-({[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}метил)пиперидин-1-ил]циклобутил}ацетамид

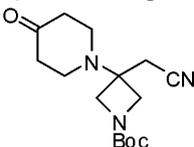


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 56, заменяя метиламином диметиламин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{36}N_3O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=370,3; вычисл. 370,3.

Пример 58. [1-(Метилсульфонил)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил

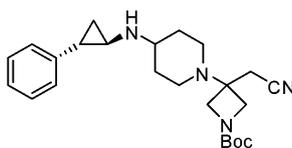


Стадия 1: трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К смеси пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (Aldrich, cat#151769: 1,54 г, 10,0 ммоль) и трет-бутил-3-(цианометил)азетидин-1-карбоксилата (полученного при помощи способов, сходных с описанными в литературе, например, в WO 2012/177606: 2,33 г, 12,0 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,94 мл, 13,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение двух дней, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc, затем промывали водой и солевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (2,26 г, 77%). ЖХ-МС рассчитан для  $C_{11}H_{16}N_3O_3$  (M-<sup>t</sup>Bu+2H)<sup>+</sup>: m/z=238,1; вычисл. 238,2.

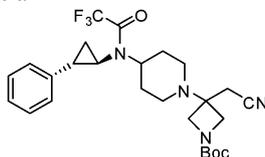
Стадия 2: трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-{{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



К раствору (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (2,16 г, 16,2 ммоль) (полученного при помощи способов, описанных в Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 27, 4429) и трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (4,77 г, 16,2 ммоль) в метилхлориде (80 мл) добавляли уксусную кислоту (1,85 мл, 32,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч, затем по порциям добавляли триацетоксидборгидрид натрия (10,3 г, 48,8 ммоль). Реакцион-

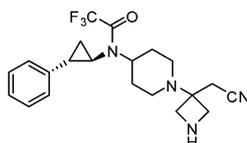
ную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждали до 0°C и гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (5,62 г, 84%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=411,3; вычисл. 411,3.

Стадия 3: трет-бутил-3-(цианометил)-3-{4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино}пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилат



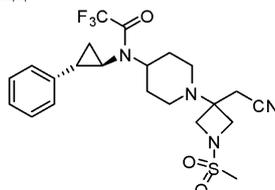
К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилата (5,62 г, 13,7 ммоль) в метиленхлориде (80 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (5,96 мл, 34,2 ммоль) и затем трифторуксусный ангидрид (2,90 мл, 20,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (5,66 г, 82%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=507,3; вычисл. 507,2.

Стадия 4: N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



К раствору продукта (5,66 г) со стадии 3 в метиленхлориде (60 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (10,5 мл). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Осадок растворяли в 50 мл ДХМ, затем охлаждали до 0°C и нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 20% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (4,32 г). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=407,2; вычисл. 407,2.

Стадия 5: N-{1-[3-(цианометил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



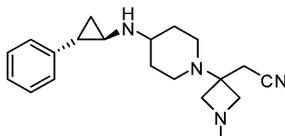
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (2,00 г, 4,92 ммоль) в метиленхлориде (30 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,57 мл, 14,8 ммоль) и затем метансульфонилхлорид (0,57 мл, 7,38 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (2,13 г, 89%) в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>F<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=485,2; вычисл. 485,1.

Стадия 6: [1-(метилсульфонил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

К раствору продукта (2,13 г) со стадии 5 в тетрагидрофуране (20 мл) и метаноле (10 мл) добавляли гидрохлорид натрия (2M в воде, 12 мл, 24 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенные экстракты промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (1,48 г) в виде твердого белого вещества, которое дополнительно очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=389,2; вычисл. 389,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,07 (br, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,29-3,17 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 3,00-2,92 (m, 3H), 2,86-2,75 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,63-1,49 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 1H), 1,37-1,28 (m, 1H).

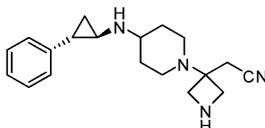
Пример 59. [1-Метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 50,0 мг, 0,123 ммоль) в метиленхлориде (4 мл) добавляли формальдегид (37 мас.%, в воде, 46 мкл, 0,62 ммоль) и затем уксусную кислоту (21 мкл, 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (78 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нейтрализовали насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,31 мл, 0,62 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ. Смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_4$  (M+H) $^+$ : m/z=325,2; вычисл. 325,2.

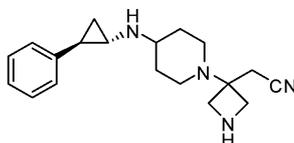
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,33-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,15 (m, 2H), 4,31-4,11 (m, 2H), 3,98-3,78 (m, 2H), 3,32-3,18 (m, 1H), 3,08-2,94 (m, 3H), 2,94-2,76 (m, 5H), 2,47-2,38 (m, 1H), 2,31-2,20 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H).

Пример 60. [3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



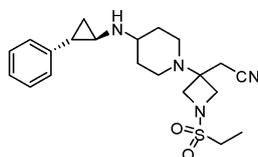
К раствору трет-бутил-3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (пример 58, стадия 2: 20 мг) в ДХМ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в ацетонитриле, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4$  (M+H) $^+$ : m/z=311,2; вычисл. 311,2.

Пример 61. [3-(4-{{(1S,2R)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 60, заменяя (1S,2R)-2-фенилциклопропанамин (полученным при помощи способов, описанных в Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 27, 4429) (1R,2S)-2-фенилциклопропанамин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{N}_4$  (M+H) $^+$ : m/z=311,2; вычисл. 311,2.

Пример 62. [1-(Этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

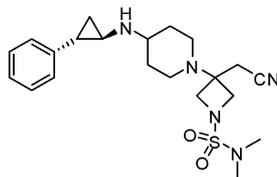


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 58. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (M+H) $^+$ : m/z=403,2;

вычисл. 403,2.

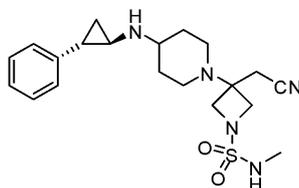
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,99 (br, 2H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,72-3,60 (m, 2H), 3,31-3,17 (m, 1H), 3,13 (q,  $J=7,3$  Hz, 2H), 3,02-2,91 (m, 3H), 2,82-2,70 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 1H), 1,23 (t,  $J=7,3$  Hz, 3H).

Пример 63. 3-(Цианометил)-N,N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 58, заменяя диметилсульфамоилхлоридом метансульфонилхлорид на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=418,2$ ; вычисл. 418,2.

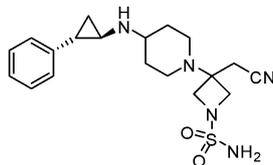
Пример 64. 3-(Цианометил)-N-метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 58, заменяя метилсульфамоилхлоридом метансульфонилхлорид на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=404,2$ ; вычисл. 404,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,37-7,29 (m, 2H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,19-7,12 (m, 2H), 3,81 (d,  $J=8,1$  Hz, 2H), 3,63 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 3,38-3,22 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,38-2,24 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,78-1,62 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,42-1,29 (m, 1H).

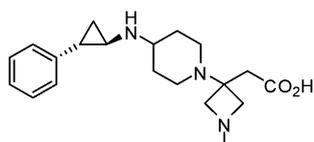
Пример 65. 3-(Цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид



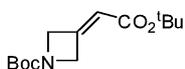
К раствору хлорсульфоната изоцианата (86 мкл, 0,98 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) при 0°C добавляли раствор трет-бутилового спирта (94 мкл, 0,98 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, затем смесь добавляли к раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 100. мг, 0,246 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (210 мкл, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали. Осадок растворяли в метиленхлориде (1,5 мл), затем добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (2,0 мл), после чего добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (1,8 мл, 3,7 ммоль) и затем метанол (2,0 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта в виде белого порошка. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ :  $m/z=390,2$ ; вычисл. 390,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,23-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,55-2,50 (m, 1H), 2,37-2,28 (m, 1H), 2,21-2,11 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,30-1,18 (m, 2H), 0,96-0,90 (m, 2H).

Пример 66. [1-Метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота

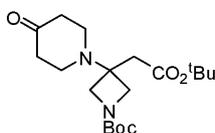


Стадия 1: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат



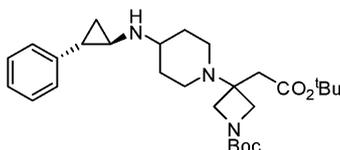
1,0 М трет-Бутоксид калия в ТГФ (20,0 мл, 20,0 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(диэтоксифосфорил)ацетата (5,00 г, 19,8 ммоль) в тетрагидрофуране (22,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C, и добавляли раствор трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (2,83 г, 16,5 ммоль) в 10 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 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 (4,46 г, quant).

Стадия 2: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



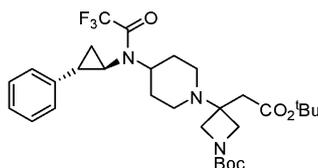
К смеси пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (922 мг, 6,00 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,08 мл, 7,20 ммоль) и затем трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтилиден)азетидин-1-карбоксилат (1080 мг, 4,00 ммоль). Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (424 мг, 29%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>19</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=369,2; вычисл. 369,2.

Стадия 3: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-3-(4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (173 мг, 1,30 ммоль) и трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (479 мг, 1,30 ммоль) в метилхлориде (6 мл) добавляли уксусную кислоту (150 мкл, 2,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (550 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (512 мг, 81%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=486,3; вычисл. 486,4.

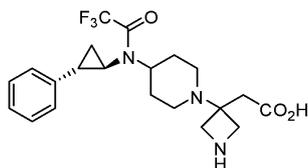
Стадия 4: трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-3-(4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)(трифтороацетил)амино)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(2-трет-бутоксид-2-оксоэтил)-3-(4-((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (497 мг, 1,02 ммоль) в метилхлориде (8 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (530 мкл) и затем трифтороуксусный ангидрид (190 мкл, 1,3 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем гасили насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Полученную смесь экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем,

элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (583 мг, 98%). ЖХ-МС рассчитан для  $C_{30}H_{43}F_3N_3O_5$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=582,3; вычисл. 582,3.

Стадия 5: дигидрохлорид (3-{4-[[1(R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)уксусной кислоты



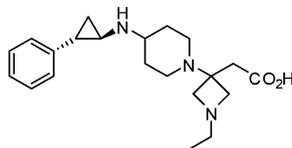
К раствору продукта со стадии 4 в метиленхлориде (6 мл) добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (2,0 мл, 8,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества (548 мг), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{27}F_3N_3O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=426,2; вычисл. 426,1.

Стадия 6: [1-метил-3-(4-[[1(R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота

К раствору дигидрохлорида (3-{4-[[1(R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)уксусной кислоты (30. мг, 0,060 ммоль) в метиленхлориде (2 мл, 30 ммоль) добавляли формальдегид (37 мас.%, в воде, 22 мкл, 0,30 ммоль) и затем уксусную кислоту (10 мкл, 0,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (38 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (1,0 мл), после чего добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (1,0 мл, 2,0 ммоль) и затем метанол (1,0 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 виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{20}H_{30}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=344,2; вычисл. 344,3.

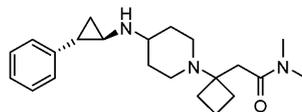
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,33-7,27 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,19-7,14 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 1H), 3,03-2,75 (m, 6H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,65-1,49 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,38-1,25 (m, 1H).

Пример 67. [1-Этил-3-(4-[[1(R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота

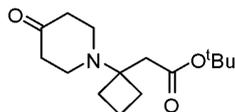


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 66, заменяя ацетальдегидом (5 М в ТГФ) формальдегид. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{32}N_3O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=358,2; вычисл. 358,2.

Пример 68. N,N-Диметил-2-[1-(4-[[1(R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетамид

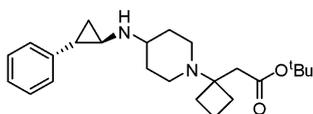


Стадия 1: трет-бутил-[1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклобутил]ацетат



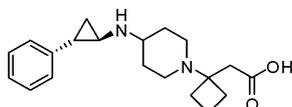
К смеси пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (614 мг, 4,00 ммоль) в ацетонитриле (3,0 мл) добавляли 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,69 мл, 4,6 ммоль) и затем трет-бутилциклобутилиденацетат (336 мг, 2,00 ммоль). Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 2 дней. Смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 50% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (57 мг, 11%). ЖХ-МС рассчитан для  $C_{15}H_{26}NO_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=268,2; вычисл. 268,1.

Стадия 2: трет-бутил-[1-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетат



К раствору (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (28 мг, 0,21 ммоль) и трет-бутил-[1-(4-оксопиперидин-1-ил)циклобутил]ацетата (57 мг, 0,21 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) добавляли уксусную кислоту (24 мкл, 0,43 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (90 мг, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (79 мг, 96%). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=385,3$ ; вычисл. 385,3.

Стадия 3: дигидрохлорид [1-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)циклобутил]уксусной кислоты

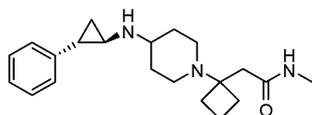


Продукт со стадии 2 растворяли в метиленхлориде (3 мл), затем добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (0,533 мл, 2,13 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Осадок (73 мг, твердое белое вещество) использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=329,2$ ; вычисл. 329,2.

Стадия 4: N,N-диметил-2-[1-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетамид

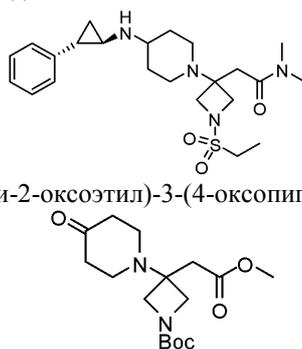
К раствору дигидрохлорида [1-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)циклобутил]уксусной кислоты (24 мг, 0,060 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (100 мкл, 0,574 ммоль) и 2,0 М диметиламин в ТГФ (0,15 мл, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (29 мг, 0,066 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=356,3$ ; вычисл. 356,3.

Пример 69. N-Метил-2-[1-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)циклобутил]ацетамид



Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 68, заменяя метиламином (2М в ТГФ) диметиламин. Полученную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=342,3$ ; вычисл. 342,3.

Пример 70. 2-[1-(Этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]-N,N-диметилацетамид

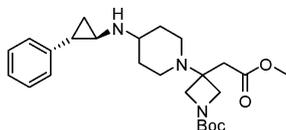


Стадия 1: трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат

К смеси пиперидин-4-она гидрохлорида гидрата (0,77 г, 5,0 ммоль) и трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтилен)азетидин-1-карбоксилата (MolBridge, cat#MB00001187: 1,2 г, 5,5 ммоль) в ацетонитриле (5

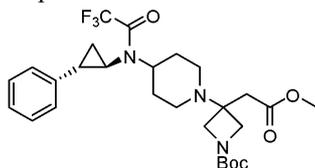
мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,90 мл, 6,0 ммоль). Полученную смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение двух дней. Смесь разбавляли EtOAc, затем промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 70% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (1,08 г, 66%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (M-<sup>1</sup>Bu+2H)<sup>+</sup>: m/z=271,1; вычисл. 271,2.

Стадия 2: трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]-пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



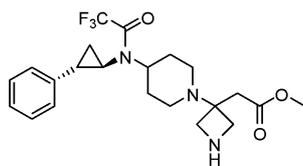
К раствору (1R,2S)-2-фенилциклопропанамина (133 мг, 1,00 ммоль) и трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(4-оксопиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилата (326 мг, 1,00 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) добавляли уксусную кислоту (110 мкл, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (420 мг, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 10% MeOH в ДХМ с получением требуемого продукта (483 мг, quant). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>25</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=444,3; вычисл. 444,3.

Стадия 3: трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилат



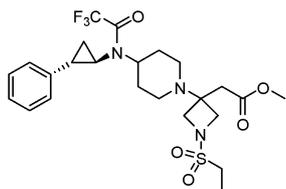
К раствору трет-бутил-3-(2-метокси-2-оксоэтил)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино]пиперидин-1-ил]азетидин-1-карбоксилата (444 мг, 1,00 ммоль) в метиленхлориде (8 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (520 мкл, 3,0 ммоль) и затем трифторуксусный ангидрид (180 мкл, 1,3 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60% EtOAc в гексанах с получением требуемого продукта (446 мг, 83%). ЖХ-МС рассчитан для C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=540,3; вычисл. 540,2.

Стадия 4: дигидрохлорид метил-(3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил)ацетат



К раствору продукта со стадии 3 в метиленхлориде (6 мл) добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (2,50 мл, 10,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 400 мг светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=440,2; вычисл. 440,2.

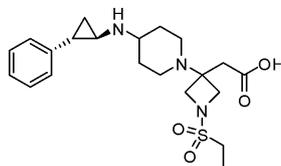
Стадия 5: метил-(1-(этилсульфонил)-3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил)ацетат



Суспензию метил-(3-{4-[[[(1R,2S)-2-фенилциклопропил](трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил)ацетата дигидрохлорид (150 мг, 0,29 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (255 мкл, 1,46 ммоль), затем по каплям добавляли этансульфонилхлорид (55,5 мкл, 0,585 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем

гасили водой и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок очищали при помощи флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя от 0 до 60%  $\text{EtOAc}$  в гексанах с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=532,2$ ; вычисл. 532,2.

Стадия 6: [1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]уксусная кислота



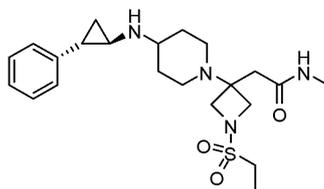
Продукт со стадии 5 растворяли в тетрагидрофуране (2,5 мл) и метаноле (2,5 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (1,0 мл, 2,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=422,2$ ; вычисл. 422,1.

Стадия 7: 2-[1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]-N,N-диметилацетамид

К раствору бис(трифторацетата) [1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]уксусной кислоты (36 мг, 0,055 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (58 мкл, 0,33 ммоль) и затем 2,0 М диметиламин в ТГФ (150 мкл, 0,30 ммоль), затем добавляли гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис-(диметиламино)фосфония (27 мг, 0,061 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем разбавляли ацетонитрилом и очищали при помощи преп. ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=449,3$ ; вычисл. 449,3.

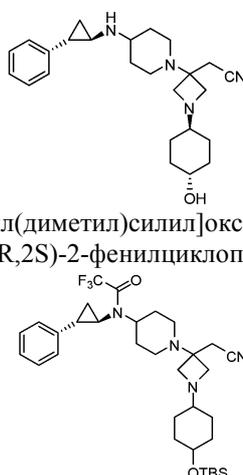
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,27-7,20 (m, 2H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,07-2,95 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,18-2,06 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,37-1,22 (m, 5H), 1,03-0,91 (m, 2H).

Пример 71. 2-[1-(Этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]-N-метилацетамид

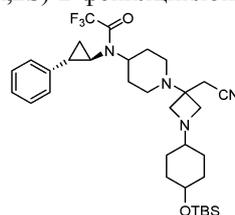


Данное соединение получали при помощи способов, аналогичных описанным для синтеза из примера 70, заменяя метиламином (2М в ТГФ) диметиламин на стадии 7. Реакционную смесь преп ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта в виде твердого белого вещества. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=435,2$ ; вычисл. 435,3.

Пример 72. [1-(транс-4-гидроксициклогексил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил



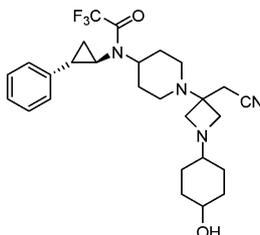
Стадия 1: N-{1-[1-(4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси)циклогексил)-3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-

фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 20. мг, 0,049 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}циклогексанон (Aldrich, cat#638153: 62 мкл, 0,25 ммоль) и затем уксусную кислоту (8,4 мкл, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Объединенные экстракты высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , затем концентрировали. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{33}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{Si}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=619,4$ ; вычисл. 619,3.

Стадия 2: N-{1-[3-(цианометил)-1-(4-гидроксициклогексил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамид



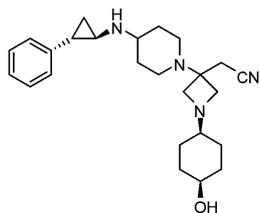
Неочищенный продукт со стадии 1 растворяли в ТГФ (1 мл), затем добавляли 4,0 М хлористый водород в 1,4-диоксане (0,5 мл, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. Осадок использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=505,3$ ; вычисл. 505,3.

Стадия 3: [1-(транс-4-гидроксициклогексил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил

Неочищенный продукт со стадии 2 растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (0,5 мл, 1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с получением смеси цис- и транспродуктов, которые разделяли и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ). ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,3$ ; вычисл. 409,2.

Для транс-изомера: <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,26-7,21 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 1H), 3,22 (d, J=7,8 Hz, 2H), 2,83 (d, J=7,4 Hz, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,66-2,53 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,86-1,68 (m, 7H), 1,30-1,11 (m, 4H), 1,02-0,90 (m, 4H). транс-конфигурация циклогексанового кольца была подтверждена при помощи 2D ЯМР. Время удерживания при аналитической ЖХ-МС (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ )  $t=1,91$  мин.

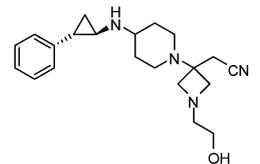
Пример 73. [1-(цис-4-Гидроксициклогексил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил



Цис-изомер был также получен в результате реакции из примера 72, стадия 3. Его выделяли при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ ) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>:  $m/z=409,3$ ; вычисл. 409,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7,29-7,24 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 4H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,33-2,22 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,54-1,44 (m, 4H), 1,44-1,36 (m, 2H), 1,32-1,22 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H). Время удерживания при аналитической ЖХ-М (pH=10, ацетонитрил/вода+ $\text{NH}_4\text{OH}$ )  $t=2,06$  мин.

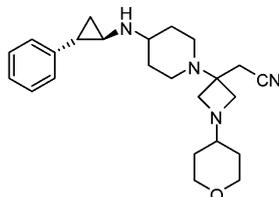
Пример 74. [1-(2-Гидроксиэтил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил]азетидин-3-ил]ацетонитрил



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 72, заменяя {{трет-бутил(диметил)силил}окси}ацетальдегидом (Aldrich, cat#449458) 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}циклогексанон на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10,

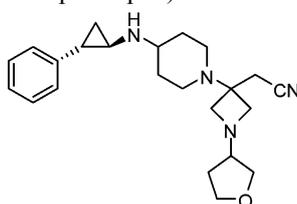
ацетонитрил/вода+NH<sub>4</sub>OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=355,2; вычисл. 355,2.

Пример 75. [3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



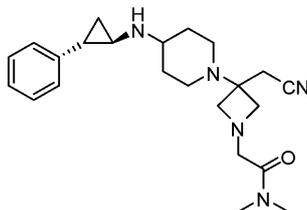
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 72, заменяя тетрагидро-4H-пиран-4-оном (Aldrich, cat#198242) 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-циклогексанон на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH<sub>4</sub>OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>24</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395,3; вычисл. 395,2.

Пример 76. [3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил (смесь диастереомеров)

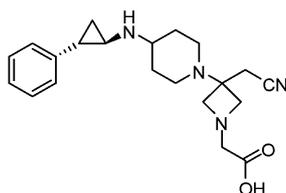


Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 72, заменяя дигидрофуран-3(2H)-оном (J&W Pharmed, cat#10-0169) 4-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-циклогексанон на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=10, ацетонитрил/вода+NH<sub>4</sub>OH) с получением требуемого продукта. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O (M+H)<sup>+</sup>: m/z=381,3; вычисл. 381,2.

Пример 77. 2-(3-(Цианометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-Фенилциклопропил)амино)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид



Стадия 1: [3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]уксусная кислота



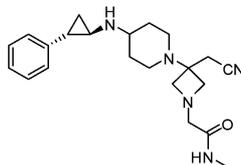
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-Фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 150 мг, 0,37 ммоль) и 5,0 М этилглиоксидата в толуоле (88 мкл, 0,44 ммоль) в метиленхлориде (2 мл) добавляли уксусную кислоту (62,9 мкл, 1,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (160 мг, 0,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ, промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub>, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл), затем добавляли раствор моногидрата гидроокиси лития (46 мг, 1,1 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH=4 при помощи HCl (вод.), и концентрировали под пониженным давлением с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=369,2; вычисл. 369,2.

Стадия 2: 2-(3-(цианометил)-3-(4-(((1R,2S)-2-Фенилциклопропил)амино)пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид

2,0 М Диметиламин в ТГФ (41 мкл, 0,081 ммоль) добавляли к смеси [3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]уксусной кислоты (20 мг, 0,05 ммоль) и бен-

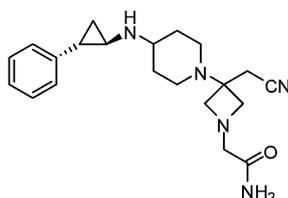
зотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфата (29 мг, 0,065 ммоль) в ДМФА (1 мл), затем добавляли триэтиламин (20 мкл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем доводили до pH=2 при помощи ТФУ и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{34}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=396,3; вычисл. 396,2.

Пример 78. 2-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]-N-метилацетамид



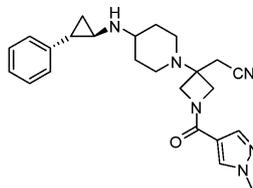
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 77, заменяя метиламином диметиламин на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{32}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=382,3; вычисл. 382,2.

Пример 79. 2-[3-(Цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]ацетамид



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 77, заменяя карбонатом аммония диметиламин на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{30}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=368,2; вычисл. 368,2.

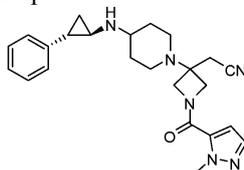
Пример 80. [1-[(1-Метил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (35 мг, 0,079 ммоль) добавляли к смеси N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 25 мг, 0,061 ммоль), 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (Aldrich, cat#682063: 9,9 мг, 0,079 ммоль) в ацетонитриле (1,0 мл) и затем добавляли триэтиламин (25 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в ТГФ (1 мл) и MeOH (1 мл), затем добавляли 2 н. NaOH (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем подкисляли при помощи ТФУ и очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{31}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=419,3; вычисл. 419,3. ТФУ соль продукта нейтрализовали с получением формы свободного основания продукта, который использовали для получения данных ЯМР.

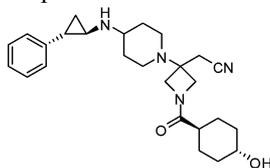
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (t, J=7,6 Hz, 2H), 7,09 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,26-4,13 (m, 2H), 3,88-3,76 (m, 5H), 2,94 (s, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,56-2,50 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H), 1,84-1,70 (m, 3H), 1,34-1,20 (m, 2H), 0,99-0,89 (m, 2H).

Пример 81. [1-[(1-Метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино)}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



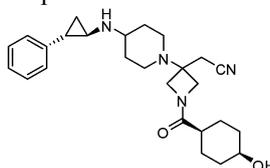
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 1-метил-1Н-пиразол-5-карбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{31}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=419,3; вычисл. 419,3.

Пример 82. [1-[(транс-4-Гидроксициклогексил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



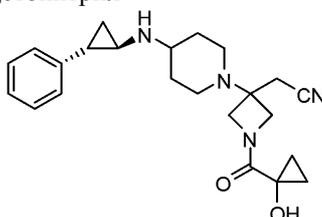
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя транс-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{37}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=437,3; вычисл. 437,3.

Пример 83. [1-[(цис-4-гидроксициклогексил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



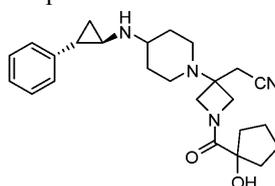
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя цис-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{37}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=437,3; вычисл. 437,3.

Пример 84. [1-[(1-Гидроксициклопропил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



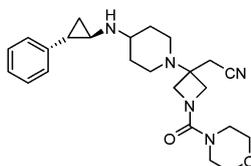
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=395,2; вычисл. 395,2.

Пример 85. [1-[(1-Гидроксициклопентил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 1-гидроксициклопентанкарбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{25}H_{35}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=423,3; вычисл. 423,3.

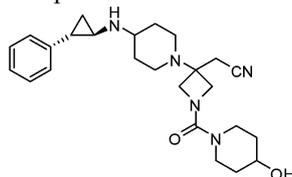
Пример 86. [1-(Морфолин-4-илкарбонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Фосген (15 мас.%, в толуоле, 80 мкл, 0,1 ммоль) добавляли к смеси N-1-[3-(цианометил)азетидин-

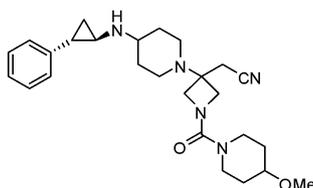
3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 30 мг, 0,08 ммоль) и триэтиламина (30 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под пониженным давлением. К осадку добавляли раствор морфолина (10. мкл, 0,11 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли 2 н. МаОН (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=424,3; вычисл. 424,3.

Пример 87. [1-[(4-Гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



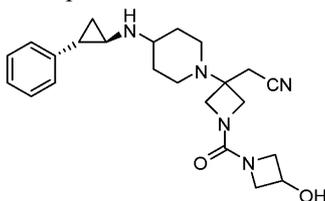
Данное соединение получали согласно способам, сходных с описанными в примере 86, заменяя 4-гидроксипиперидином морфолин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=438,3; вычисл. 438,3.

Пример 88. [1-[(4-Метоксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



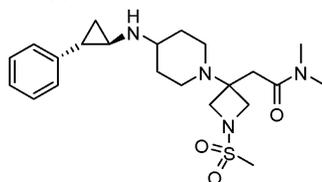
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 86, заменяя 4-метоксипиперидином морфолин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>26</sub>H<sub>38</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=452,3; вычисл. 452,3.

Пример 89. [1-[(3-Гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



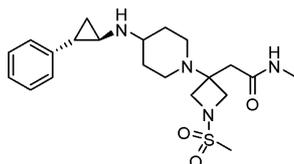
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 86, заменяя гидрохлоридом азетидин-3-ола морфолин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup>: m/z=410,3; вычисл. 410,3.

Пример 90. N,N-диметил-2-(1-(метилсульфонил)-3-(4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид



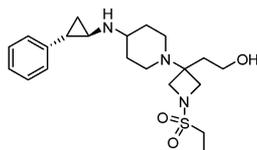
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя метансульфонилхлоридом этансульфонилхлорид на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup>: m/z=435,2; вычисл. 435,3.

Пример 91. N-Метил-2-[1-(метилсульфонил)-3-(4-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетамид



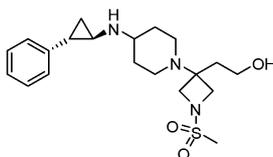
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя метансульфонилхлоридом этансульфонилхлорид на стадии 5; и метиламином диметиламином на стадии 7. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{33}N_4O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=421,2; вычисл. 421,3.

Пример 92. 2-[1-(Этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]этанол



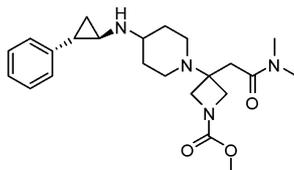
К раствору бис(трифторацетата)[1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусной кислоты (пример 70, стадия 6: 33 мг, 0,051 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) при 0°C по каплям добавляли 1,0 М тетрагидроалюмината лития в ТГФ (300 мкл, 0,30 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч, затем гасили 0,1 мл воды, 0,1 мл NaOH (15% в воде), затем 0,3 мл воды. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем разбавляли ТГФ и фильтровали. Фильтрат очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{34}N_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=408,2; вычисл. 408,2.

Пример 93. 2-[1-(Метилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]этанол



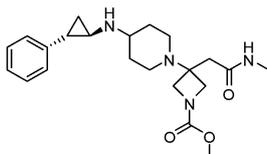
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70 (стадии 5, 6) и примере 92; заменяя метансульфонилхлоридом этансульфонилхлорид в примере 70, стадия 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{20}H_{32}N_3O_3S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=394,2; вычисл. 394,2.

Пример 94. Метил-3-[2-(диметиламино)-2-оксоэтил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



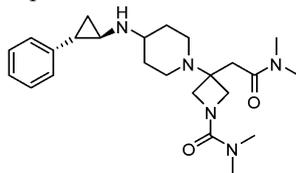
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя метилхлорформатом этансульфонилхлорид. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{35}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=415,3; вычисл. 415,3.

Пример 95. Метил-3-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино})пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат



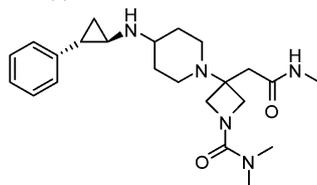
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя метиламином диметиламином. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{33}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=401,3; вычисл. 401,2.

Пример 96. 3-[2-(Диметиламино)-2-оксоэтил]-N,N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



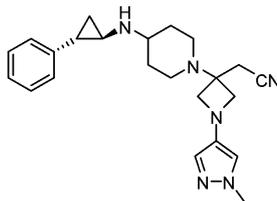
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя N,N-диметилкарбамоилхлоридом этансульфонилхлорид на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{38}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=428,3; вычисл. 428,3.

Пример 97. N,N-Диметил-3-[2-(метиламино)-2-оксоэтил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид



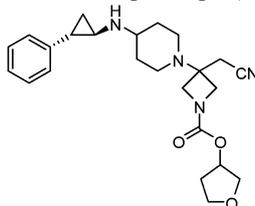
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 70, заменяя N,N-диметилкарбамоилхлоридом этансульфонилхлорид на стадии 5 и метиламином диметиламин на стадии 7. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{36}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=414,3; вычисл. 414,2.

Пример 98. [1-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



Смесь N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 40 мг, 0,1 ммоль), 4-бром-1-метил-1Н-пиразола (24 мг, 0,15 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (4 мг, 0,004 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (8,2 мг, 0,017 ммоль) и карбоната цезия (70. мг, 0,22 ммоль) в толуоле (2 мл) продували азотом, затем перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли 2 н. NaOH (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_6$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=391,3; вычисл. 391,2.

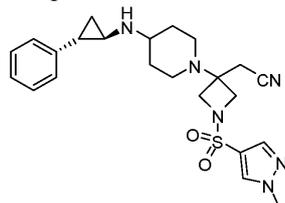
Пример 99. Тетрагидрофуран-3-ил 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат (смесь диастереомеров)



К смеси N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 20 мг, 0,05 ммоль) и триэтиламина (20 мкл, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл) добавляли карбонат 4-нитрофенилтетрагидрофуран-3-ила (полученный, как описано в WO 2010/108059: 16 мг, 0,063 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ТГФ (1 мл), затем добавляли 2 н. NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2

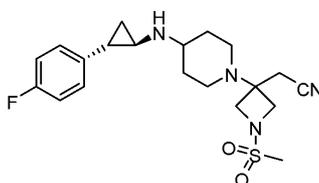
ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_3$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=425,3; вычисл. 425,3.

Пример 100. [1-[(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)сульфонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



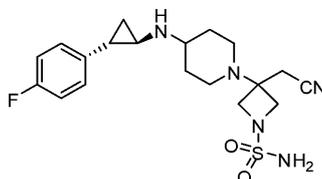
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 58, заменяя 1-метил-1Н-пиразол-4-сульфонилхлоридом метансульфонилхлорид на стадии 5. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_6O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=455,2; вычисл. 455,2.

Пример 101. [3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



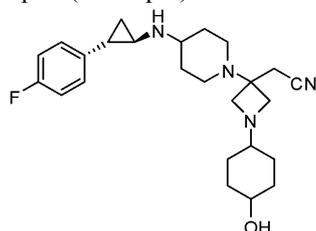
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 58, заменяя (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамином (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенилциклопропанамином на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{20}H_{28}FN_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=407,2; вычисл. 407,1.

Пример 102. 3-(Цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид



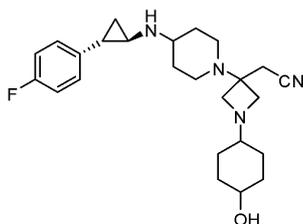
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 65, заменяя (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамином (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенилциклопропанамином. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{19}H_{27}FN_5O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=408,2; вычисл. 408,1.

Пример 103. [3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)азетидин-3-ил]ацетонитрил (изомер 1)



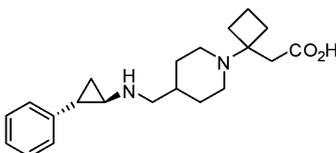
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 72, заменяя (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамином (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенилциклопропанамином. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) для разделения двух изомеров в виде их соответствующих солей ТФУ. Изомер один был выделен в качестве примера 103. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{25}H_{36}FN_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427,3; вычисл. 427,2.

Пример 104. [3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)азетидин-3-ил]ацетонитрил (изомер 2)



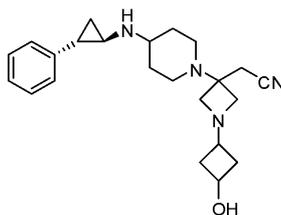
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 72, заменяя (1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропанамином (Enamine, cat#EN300-189082) (1R,2S)-2-фенилциклопропанамином. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) для разделения двух изомеров в виде их соответствующих солей ТФУ. Изомер два был выделен в качестве примера 104. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{25}H_{36}FN_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427,3; вычисл. 427,2.

Пример 105. {1-[4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)метил]пиперидин-1-ил]циклобутан-1-ил}уксусная кислота



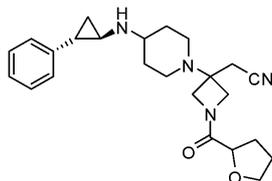
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 55, заменяя 1-вос-4-пиперидинкарбоксальдегидом (Arg pharm, cat#AK-21827) трет-бутил-4-формил-4-метилпиперидин-1-карбоксилат на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{21}H_{31}N_2O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=343,2; вычисл. 343,2.

Пример 106. [1-(3-Гидроксициклобутил)-3-(4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



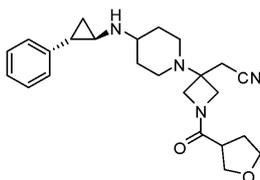
К раствору N-{1-[3-(цианометил)азетидин-3-ил]пиперидин-4-ил}-2,2,2-трифтор-N-[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]ацетамида (пример 58, стадия 4: 20 мг, 0,05 ммоль) в метилхлориде (2 мл) добавляли 3-оксоциклобутилбензоат (19 мг, 0,098 ммоль) и затем уксусную кислоту (8,4 мкл, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (31 мг, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем гасили насыщенным водным раствором  $NaHCO_3$  и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Осадок растворяли в ацетонитриле (1 мл), затем добавляли 4 н. NaOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{33}N_4O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=381,3; вычисл. 381,2.

Пример 107. 2-(3-(4-(((1R,2S)-2-фенилциклопропил)амино)пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)азетидин-3-ил)ацетонитрил



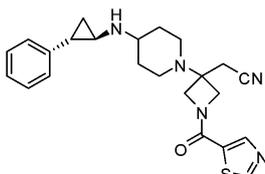
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя тетрагидрофуран-2-карбоновой кислотой 1-метил-1H-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл. 409,2.

Пример 108. [3-(4-({(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино)пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



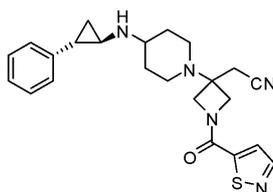
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя тетрагидрофуран-3-карбоновой кислотой 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл. 409,3.

Пример 109. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-5-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



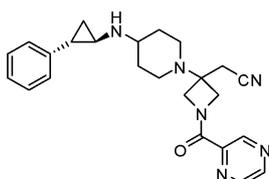
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя тиазол-5-карбоновой кислотой (AstaTech, cat#69866) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{28}N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; вычисл. 422,2.

Пример 110. [1-(Изотиазол-5-илкарбонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



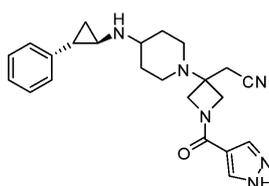
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя изотиазол-5-карбоновой кислотой (AstaTech, cat#62856) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{28}N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; вычисл. 422,2.

Пример 111. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(пиазин-2-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



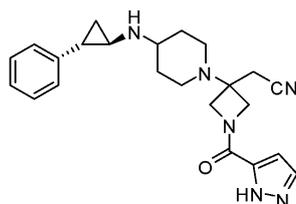
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 2-пиазинкарбоновой кислотой (Aldrich, cat#P56100) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{29}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=417,2; вычисл. 417,2.

Пример 112. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1Н-пиразол-4-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



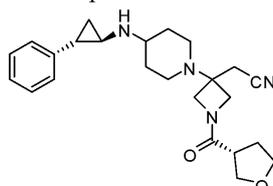
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 1Н-пиразол-4-карбоновой кислотой (Ark Pharm, cat#AK-25877) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{29}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=405,2; вычисл. 405,3.

Пример 113. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1Н-пиразол-5-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



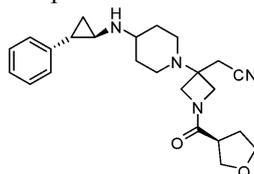
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя 1Н-пиразол-5-карбоновой кислотой (Oakwood, cat#014533) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{29}N_6O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=405,2; вычисл. 405,2.

Пример 114. {3-(4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} пиперидин-1-ил)-1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илкарбонил]азетидин-3-ил} ацетонитрил



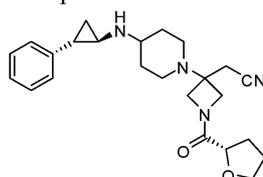
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя (R)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислотой (Aldrich, cat#712280) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл. 409,4.

Пример 115. {3-(4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} пиперидин-1-ил)-1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илкарбонил]азетидин-3-ил} ацетонитрил



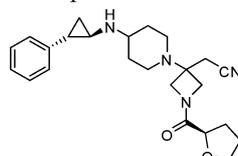
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя (S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислотой (Astech, cat#66517) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл. 409,3.

Пример 116. {3-(4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} пиперидин-1-ил)-1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]азетидин-3-ил} ацетонитрил



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя (S)-2-тетрагидрофуранкарбоновой кислотой (Aldrich, cat#527890) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл. 409,3.

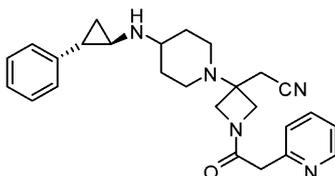
Пример 117. {3-(4-{[(1R,2S)-2-фенилциклопропил]амино} пиперидин-1-ил)-1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илкарбонил]азетидин-3-ил} ацетонитрил



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя (R)-2-тетрагидрофуранкарбоновой кислотой (Aldrich, cat#479292) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{33}N_4O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=409,3; вычисл.

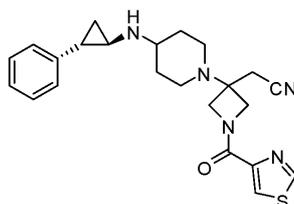
409,2.

Пример 118. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(пиридин-2-илацетил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



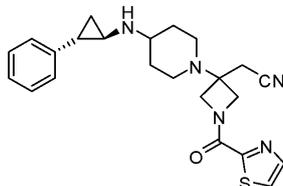
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя гидрохлоридом 2-пиридилаксовой кислоты (Aldrich, cat#P65606) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{26}H_{32}N_5O$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=430,3; вычисл. 430,3.

Пример 119. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-4-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил



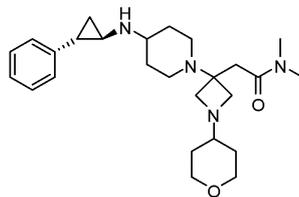
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя тиазол-4-карбоновой кислотой (Aldrich, cat#633658) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{28}N_5O_S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; вычисл. 422,2.

Пример 120. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил

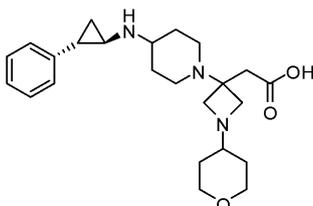


Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 80, заменяя тиазол-2-карбоновой кислотой (Ark Pharm, cat#AK-21895) 1-метил-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{28}N_5OS$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,2; вычисл. 422,2.

Пример 121. N,N-Диметил-2-[3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]ацетамид



Стадия 1: [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



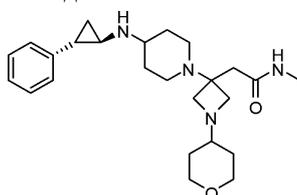
К раствору метил-(3-{4-[[{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}(трифторацетил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетата (пример 70, стадия 4: 150 мг, 0,29 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) добавляли тетрагидро-4Н-пиран-4-он (Aldrich, cat#198242: 100 мкл, 1 ммоль) и затем уксусную кислоту (100 мкл, 2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (190 мг, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 2 ч, затем разбавляли ДХМ и промывали насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ , водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Осадок растворяли в тетрагидрофуране (2 мл), после чего добавляли 2,0 М гидрохлорид натрия в воде (2 мл, 4 ммоль) и затем метанол (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли  $\text{MeOH}$ , фильтровали и очищали при помощи преп-ВЭЖХ ( $\text{pH}=2$ , ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=414,3$ ; вычисл. 414,3.

Стадия 2: N,N-диметил-2-[3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]ацетамид

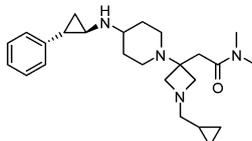
[3-(4-{{(1R,2S)-2-Фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]уксусную кислоту (соль ТФУ, 20 мг) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл), затем добавляли (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (19 мг, 0,037 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (150 мкл, 0,86 ммоль) и 2,0 М диметиламин в ТГФ (80 мкл, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавляли  $\text{MeOH}$  и очищали при помощи преп-ВЭЖХ ( $\text{pH}=2$ , ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=441,3$ ; вычисл. 441,3.

Пример 122. N-Метил-2-[3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]ацетамид



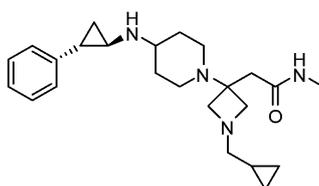
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, заменяя метиламином диметиламин на стадии 2. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ ( $\text{pH}=2$ , ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=427,3$ ; вычисл. 427,3.

Пример 123. 2-[1-(Циклопропилметил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]-N,N-диметилацетамид



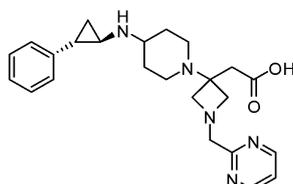
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, заменяя циклопропан-карбоксальдегидом тетрагидро-4Н-пиран-4-он на стадии 1. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ ( $\text{pH}=2$ , ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=411,3$ ; вычисл. 411,4.

Пример 124. 2-[1-(Циклопропилметил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]-N-метилацетамид



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 123, заменяя метиламином диметиламин. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ ( $\text{pH}=2$ , ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ):  $m/z=397,3$ ; вычисл. 397,3.

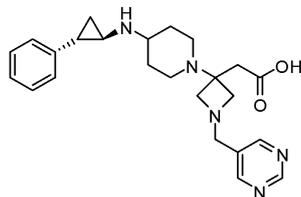
Пример 125. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(пиримидин-2-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя пиримидин-2-карбальдегидом (Synnovator, cat#PB00379) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь

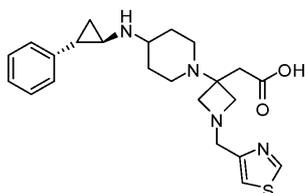
очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{32}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,3; вычисл. 422,2.

Пример 126. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(пиримидин-5-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



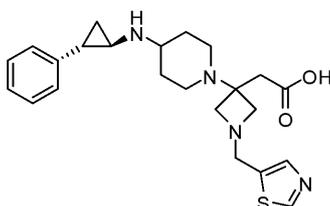
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя пиримидин-5-карбальдегидом (Matrix Scientific, cat#007321) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{24}H_{32}N_5O_2$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=422,3; вычисл. 422,2.

Пример 127. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-4-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



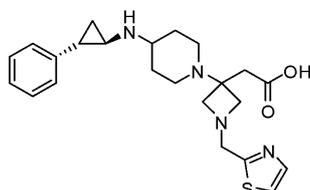
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя тиазол-4-карбоксальдегидом (Aldrich, cat#681105) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427,2; вычисл. 427,2.

Пример 128. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-5-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



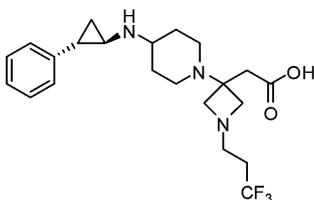
Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя тиазол-5-карбоксальдегидом (Aldrich, cat#658103) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427,2; вычисл. 427,2.

Пример 129. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя тиазол-2-карбоксальдегидом (Aldrich, cat#422460) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (pH=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{23}H_{31}N_4O_2S$  (M+H)<sup>+</sup>: m/z=427,2; вычисл. 427,2.

Пример 130. [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-3-ил]уксусная кислота



Данное соединение получали согласно способам, описанным в примере 121, стадия 1, заменяя 3,3,3-трифторпропаналем (Alfa Aesar, cat#H50472) тетрагидро-4Н-пиран-4-он. Реакционную смесь очищали при помощи преп-ВЭЖХ (рН=2, ацетонитрил/вода+ТФУ) с получением требуемого продукта в виде соли ТФУ. ЖХ-МС рассчитан для  $C_{22}H_{31}F_3N_3O_2 (M+H)^+$ :  $m/z=426,2$ ; вычисл. 426,2.

#### 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, рН 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(MeI)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO: 1 (AnaSpec 64355), и инкубировали в течение 1 ч при 25°C. Реакции останавливали путем добавления 10 мкл детектирующего буфера 1× 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-НСI (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 таблице (+ относится к  $IC_{50} \leq 100$  нМ; ++ относится к  $IC_{50} > 100$  нМ и  $\leq 500$  нМ).

Таблица

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	+

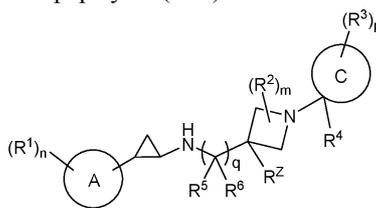
37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+
75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+

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	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+

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.

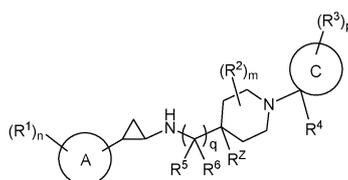
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (IVa) или формулы (IVb)



IVa

ИЛИ



IVb

или его фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо А представляет собой фенил;

кольцо С представляет собой моноциклический 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий атомы углерода и 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из N, O и S;

каждый R<sup>1</sup> представляет собой галоген;

каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>6-10</sub> арила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкила, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкила, (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный CN, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup>, OR<sup>a3</sup> или C(O)OR<sup>a3</sup>;каждый R<sup>5</sup> и R<sup>6</sup> представляет собой H;R<sup>z</sup> представляет собой H, C<sub>1-4</sub> алкил или C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил-, где каждый указанный C<sub>1-4</sub> алкил и C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил- необязательно замещен галогеном или OR<sup>a4</sup>;

каждый R<sup>a2</sup>, R<sup>b2</sup>, R<sup>c2</sup> и R<sup>d2</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>2-6</sub> алкенила, C<sub>2-6</sub> алкинила, C<sub>6-10</sub> арила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 5-10-членного гетероарила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкила, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкила и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкила, где указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>2-6</sub> алкенил, C<sub>2-6</sub> алкинил, C<sub>6-10</sub> арил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил, 5-10-членный гетероарил, 4-10-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub> арил-C<sub>1-4</sub> алкил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил-C<sub>1-4</sub> алкил, (5-10-членный гетероарил)-C<sub>1-4</sub> алкил и (4-10-членный гетероциклоалкил)-C<sub>1-4</sub> алкил необязательно замещен 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, независимо выбранными из C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, галогена, CN, OR<sup>a5</sup>, C(O)R<sup>b5</sup>, C(O)NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, C(O)OR<sup>a5</sup>, NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>, NR<sup>c5</sup>C(O)R<sup>b5</sup>, S(O)R<sup>b5</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c5</sup>R<sup>d5</sup>;

каждый R<sup>a4</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;каждый R<sup>a3</sup>, R<sup>b3</sup>, R<sup>c3</sup> и R<sup>d3</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;каждый R<sup>a5</sup>, R<sup>b5</sup>, R<sup>c5</sup> и R<sup>d5</sup> независимо выбран из H, C<sub>1-4</sub> алкила и C<sub>1-4</sub> галогеналкила;

m равен 0;

n равен 0 или 1;

p равен 0 или 1 и

q равен 0 или 1;

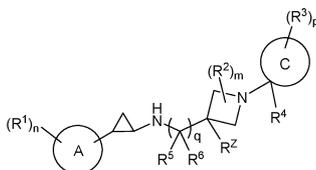
каждый гетероарил независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из азота, серы и кислорода;

каждый гетероциклоалкил независимо содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома в кольце, независимо выбранных из серы, кислорода и азота; и

каждый атом углерода или гетероатом в кольце гетероциклоалкильной группы может быть окислен

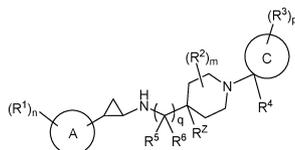
с образованием карбонильной, сульфинильной или сульфонильной группы, или атом азота может быть кватернизован.

2. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IVa)



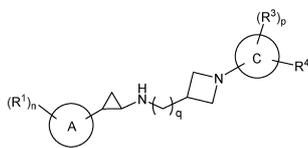
IVa.

3. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IVb)

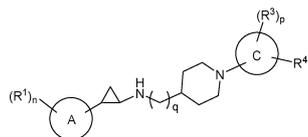


IVb.

4. Соединение по п.1, имеющее формулу Va или Vb



Va



Vb

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что q равен 0.

6. Соединение по любому из пп.1-4, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что q равен 1.

7. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 0.

8. Соединение по любому из пп.1-6, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что n равен 1.

9. Соединение по любому из пп.1-8, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>1</sup> представляет собой F.

10. Соединение по любому из пп.1-9, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой азетидинил или пиперидинил.

11. Соединение по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой азетидинил.

12. Соединение по любому из пп.1-10, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо C представляет собой пиперидинил.

13. Соединение по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub> алкил, необязательно замещенный CN, C(O)NR<sup>c3</sup>R<sup>d3</sup> или C(O)OR<sup>a3</sup>.

14. Соединение по любому из пп.1-12, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R<sup>4</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-CN, -CH<sub>2</sub>-C(=O)OH, -CH<sub>2</sub>-C(=O)NH(CH<sub>3</sub>), -CH<sub>2</sub>-C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

15. Соединение по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R<sup>3</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>6-10</sub> арила, 5-10-членного гетероарила, C<sub>3-10</sub> циклоалкила, 4-10-членного гетероциклоалкила, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, где каждый указанный C<sub>1-6</sub> алкил, C<sub>6-10</sub> арил, 5-10-членный гетероарил, C<sub>3-10</sub> циклоалкил и 4-10-членный гетероциклоалкил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, C<sub>1-4</sub> алкила, C<sub>1-4</sub> галогеналкила, C<sub>1-4</sub> цианоалкила, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a2</sup>, SR<sup>a2</sup>, C(O)R<sup>b2</sup>, C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, C(O)OR<sup>a2</sup>, OC(O)R<sup>b2</sup>, OC(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)OR<sup>a2</sup>, NR<sup>c2</sup>C(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup>, NR<sup>c2</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)R<sup>b2</sup>, S(O)NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b2</sup> и S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c2</sup>R<sup>d2</sup>.

16. Соединение по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся

тем, что каждый  $R^3$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10-членного гетероарила,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ , где каждый указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

17. Соединение по любому из пп.1-14, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый  $R^3$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{6-10}$  арила, 5-10-членного гетероарила,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$  и  $S(O)_2R^{b2}$ , где каждый указанный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{6-10}$  арил и 5-10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-4}$  алкила,  $C_{1-4}$  галогеналкила,  $C_{1-4}$  цианоалкила, CN,  $NO_2$ ,  $OR^{a2}$ ,  $SR^{a2}$ ,  $C(O)R^{b2}$ ,  $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $C(O)OR^{a2}$ ,  $OC(O)R^{b2}$ ,  $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ ,  $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ ,  $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)R^{b2}$ ,  $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ ,  $S(O)_2R^{b2}$  и  $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ .

18. Соединение по любому из пп.1-3 и 5-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^Z$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил.

19. Соединение по любому из пп.1-3 и 5-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^Z$  представляет собой  $C_{1-4}$  алкил, замещенный метокси.

20. Соединение по любому из пп.1-3 и 5-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^Z$  представляет собой  $C_{6-10}$  арил- $C_{1-4}$  алкил, замещенный фтором.

21. Соединение по любому из пп.1-3 и 5-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^Z$  представляет собой H, метил, метоксиметил или 4-фторфенилметил.

22. Соединение по любому из пп.1-3 и 5-17, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^Z$  представляет собой H.

23. Соединение по любому из пп.1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $r$  равен 0.

24. Соединение по любому из пп.1-22, или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $r$  равен 1.

25. Соединение по любому из пп.1-24, или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее транс-конфигурацию в части дизамещенной циклопропильной группы, показанной в п. 1.

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

- (1-метил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- (3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- (1-бензил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- 3-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)пропановая кислота;
- (1-ацетил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- (1-бензил-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- метил-3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-карбоксилат;
- (1-(метилсульфонил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-3-ил)ацетонитрил;
- 2-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)нитронитрил;
- 3-циано-4-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензойная кислота;
- 2-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензонитрил;
- 4-(3-(цианометил)-3-{4-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]пиперидин-1-ил}азетидин-1-ил)бензонитрил;
- (1'-(этилсульфонил)-3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)-1,3'-биазетидин-3'-ил)ацетонитрил;
- [4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил]пиперидин-4-ил]ацетонитрил;
- [1-метил-4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил]пиперидин-4-ил]ацетонитрил;
- [1-ацетил-4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил]пиперидин-4-ил]ацетонитрил;
- [1-(4-фторбензоил)-4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил]пиперидин-4-ил]ацетонитрил;
- [1-(метилсульфонил)-4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил]пиперидин-4-ил]ацетонитрил;
- [4-(3-[(транс-2-фенилциклопропил)амино]метил)азетидин-1-ил)-1-(фенилсульфонил)пиперидин-4-ил]ацетонитрил;

этил-4-(цианометил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат;  
 4-(цианометил)-N,N-диметил-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид;  
 4-(цианометил)-N-изопропил-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид;  
 4-(цианометил)-N-(4-фторфенил)-4-(3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}азетидин-1-ил)пиперидин-1-карбоксамид;  
 (3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-3'-ил)ацетонитрил;  
 4-(3'-(цианометил)-3-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}-1,3'-биазетидин-1'-ил)-2,5-дифтор-N-[(1S)-2,2,2-трифтор-1-метилэтил]бензамид;  
 [1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 2-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]никотинитрил;  
 4-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]-2,5-дифтор-N-изопропилбензамид;  
 {3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-[3-(трифторметил)пиридин-2-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;  
 {3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)-1-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]азетидин-3-ил}ацетонитрил;  
 2-хлор-6-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил;  
 2-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил;  
 4-[3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-ил]бензонитрил;  
 метил-3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксилат;  
 3-(цианометил)-N-(2,4-дифторфенил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид;  
 N-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(цианометил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-1-карбоксамид;  
 [1-(3,5-дифторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-бензоил-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(2-фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(3-фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(4-фторбензоил)-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-метил-3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропил)амино}метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота;  
 N-метил-2-(3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропиламино)метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид  
 и  
 N,N-диметил-2-(3-(4-{{(транс-2-фенилциклопропиламино)метил}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил)ацетамид,  
 или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.  
 27. Соединение по п. 1, выбранное из следующих соединений:  
 [1-(метилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1S,2R)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 3-(цианометил)-N,N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид;

3-(цианометил)-N-метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид;  
 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид;  
 [1-метил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота;  
 [1-этил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]уксусная кислота;  
 2-[1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]-N,N-диметилацетамид;  
 2-[1-(этилсульфонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]-N-метилацетамид;  
 или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.  
 28. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:  
 [1-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(2-гидроксиэтил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(3-гидроксициклобутил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(цис-4-гидроксициклогексил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(изотиазол-5-илкарбонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(морфолин-4-илкарбонил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-(транс-4-гидроксициклогексил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(1-гидроксициклопентил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(1-метил-1H-пиразол-4-ил)сульфонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(1-метил-1H-пиразол-5-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(3-гидроксиазетидин-1-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(4-метоксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(цис-4-гидроксициклогексил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [1-[(транс-4-гидроксициклогексил)карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(4-гидроксициклогексил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-5-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(1H-пиразол-4-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(пирозин-2-илкарбонил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;  
 [3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино} пиперидин-1-ил)-1-(тетрагидрофуран-3-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил;



[3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(1,3-тиазол-2-илметил)азетидин-3-ил]уксусная кислота и

[3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)-1-(3,3,3-трифторпропил)азетидин-3-ил]уксусная кислота,

или фармацевтически приемлемая соль любого из вышеперечисленных соединений.

29. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид.

31. Соединение по п.1, которое представляет собой [1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил, или его фармацевтически приемлемая соль.

32. Соединение по п.1, которое представляет собой [1-[(1-метил-1Н-пиразол-4-ил) карбонил]-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-3-ил]ацетонитрил.

33. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-N,N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-N,N-диметил-3-(4-{{(1R,2S)-2-фенилциклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид.

35. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфонамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п.1, которое представляет собой 3-(цианометил)-3-(4-{{(1R,2S)-2-(4-фторфенил)циклопропил}амино}пиперидин-1-ил)азетидин-1-сульфаниламид.

37. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.29 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

38. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.30 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

39. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.31 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

40. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.32 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

41. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.33 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

42. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.34 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

43. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.35 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

44. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по п.36 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

45. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать активность лизинспецифической деметилазы-1 (LSD1), содержащая соединение по любому из пп.1-28 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель.

46. Способ ингибирования LSD1, включающий приведение соединения по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемой соли в контакт *in vitro* с указанным LSD1.

47. Способ лечения заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание представляет собой раковое заболевание.

48. Способ по п.47, отличающийся тем, что указанное раковое заболевание представляет собой гематологическое раковое заболевание.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что указанное гематологическое раковое заболевание выделено 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, первичного миелофиброза (PMF), истинной полицитемии (PV), эссенциальной тромбоцитемии (ЕТ), миелодиспластического синдрома (MDS) или множественной миеломы.

50. Способ по п.48, где гематологический рак представляет собой рецидивную или рефрактерную неходжкинскую лимфому или рецидивную фолликулярную неходжкинскую лимфому.

51. Способ по п.48, где гематологический рак представляет собой острый миелобластный лейкоз.

52. Способ по п.47, отличающийся тем, что указанное 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.

53. Способ по п.47, где рак представляет собой рак легкого.

54. Способ по п.47, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному, альвеолярную карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому или мезотелиому.

55. Способ лечения заболевания, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-36 или его фармацевтически приемлемой соли, где указанное заболевание представляет собой вирусное заболевание или бета-глобинопатию.

56. Способ по п.55, где бета-глобинопатия представляет собой серповидно-клеточную анемию.

